

Università degli Studi di Bologna

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dottorato di Ricerca in Oncologia e Patologia Sperimentale

Progetto n°2: Patologia Sperimentale

Med/04

Dipartimento di Patologia Sperimentale

“STUDI DI ESPRESSIONE GENICA IN LINFOCITI T DI SOGGETTI DI DIVERSA ETA”

Dott.ssa Michela Pierini

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Sandro Grilli

Relatore:

Chiar.mo Prof. Claudio Franceschi

Ciclo XX: A.A. 2005-2007

Premessa

1. Introduzione.....6

1.1 Invecchiamento umano e teorie di studio.....	7
1.2 Principali modifiche del sistema immunitario con l'invecchiamento.....	10
1.2.1 L'involuzione timica	11
1.2.2 Il <i>remodelling</i> linfocitario	13
1.2.3 L'alterazione del pattern di produzione delle citochine.....	16
1.3 Linfociti T e invecchiamento.....	18
1.4 La tecnologia dei <i>microarrays</i> nello studio dell'invecchiamento	22
1.4.1 Cenni sulla tecnica	22
1.4.2 Utilità della tecnica nello studio dell'invecchiamento	28
1.4.3 Importanza della variabilità genetica nell'applicazione della tecnica.....	30
1.4.4 La tecnica dei microarray nello studio del "fattore ambiente".....	31

2. Scopo della tesi di dottorato.....34

3. Materiale e Metodi.....38

3.1 Il disegno sperimentale utilizzato nella tesi	39
3.1.1 Studio della variabilità intra ed inter-individuale	39
3.1.2 Studio dell'espressione genica in differenti classi di età	39
3.1.3 Studio dell'effetto dell'ambiente sull'espressione genica.....	40
3.2 Protocolli utilizzati.....	41
3.2.1 Trattamento dei campioni.....	41
3.2.2 Separazione dei PBMCs (Peripheral Blood Mononuclear Cells) da sangue periferico.....	42
3.2.3 Purificazione della popolazione linfocitaria T mediante sistema MACS (Magnetic Cell Sorting system).....	42
3.2.4 Verifica della purezza e della vitalità dei linfociti T.....	44
3.2.5 Valutazione del profilo immunofenotipico.....	45
3.2.6 Estrazione dell'RNA totale.....	46
3.2.7 Quantificazione e purezza dell'RNA.....	47
3.2.8 Microarrays.....	48

3.2.8.1 Caratteristiche degli arrays	48
3.2.8.2 Retrotrascrizione e marcatura del cDNA.....	49
3.2.8.3 Ibridazione della sonda sul vetrino.....	50
3.2.8.4 Cattura dei dati ed elaborazione.....	50
3.2.8.5 Analisi statistica dei dati.....	50
3.2.9 Verifica dei dati di espressione di alcuni geni selezionati.....	52
3.2.9.1 Real Time PCR.....	53
3.2.10 Verifica della zigosità dei gemelli monozigoti (MZ).....	54
4. Risultati e Discussione.....	55
4.1 Verifica della purezza e della vitalità delle cellule T dopo la separazione cellulare.....	56
4.2 Analisi dell'espressione genica.....	57
4.2.1 Studio della variabilità dovuta ai ritmi circadiani.....	57
4.2.2 Analisi della variabilità inter-individuale.....	60
4.2.3 Analisi immunofenotipica dei subsets linfocitari.....	63
4.3 Studio dell'espressione genica in relazione all'età.....	64
4.3.1 Validazione dei livelli di espressione con RT-PCR.....	64
4.3.2 Analisi dell'espressione genica.....	64
4.4 Analisi preliminare dell'effetto dell'ambiente sull'espressione genica.....	93
Conclusioni.....	97
Bibliografia.....	100

PREMESSA

La presente ricerca si inserisce nell'ambito di un grande Progetto Europeo, denominato “*T-CIA: T cell immunity and ageing*” (finanziato dalla Comunità Europea nell'ambito del 6° Programma Quadro e svoltosi negli anni dal 2004 al 2006), a cui hanno partecipato sei Università straniere provenienti da Germania, Spagna, Italia, Irlanda del Nord, Svezia, Bulgaria e un Centro di Ricerca inglese.

L'ipotesi di lavoro da cui muoveva questo progetto è che l'invecchiamento sia un fenomeno complesso caratterizzato da una serie di alterazioni/modificazioni che avvengono nel Sistema Immunitario (SI), in particolare nell'ambito del compartimento dei linfociti T. Infatti, con l'avanzare dell'età si verifica in soggetti anziani un aumento della suscettibilità alle infezioni e ad alcuni tipi di cancro, verosimilmente dovuto ad una diminuzione della funzionalità del sistema immunitario a causa di queste modificazioni. È stato ipotizzato che l'invecchiamento delle cellule T contribuisca ad uno stato di compromissione che viene definito con il termine “immunosenescenza”. Dati in letteratura suggeriscono che la continua esposizione ad un carico antigenico cronico potrebbe determinare un graduale esaurimento clonale dei linfociti T, riflettendo l'incapacità del midollo osseo di produrne dei nuovi. Tale processo svolge un ruolo fondamentale nella compromissione del sistema immunitario dell'anziano che è andato incontro ad una serie di esposizioni ad agenti infettivi, auto-antigeni e antigeni tumorali per tutta la sua esistenza. L'esaurimento clonale causato dallo stress proliferativo mediato da antigeni, associato alla diminuzione dell'attività timica e all'invecchiamento delle cellule "naïves", possono determinare un'immunodeficienza. L'obiettivo principale del Progetto era quello di definire quali sono i meccanismi alla base dell'invecchiamento fisiologico dei linfociti T, investigando una serie di parametri (espressione di markers di superficie, secrezione di citochine, profilo di espressione genica, capacità replicativa *in vitro*, apoptosi, danno al DNA e riparo enzimatico) per valutare la loro importanza come biomarcatori di invecchiamento e la loro utilizzabilità per misurare il grado di efficacia di future terapie *anti-ageing*.

1. INTRODUZIONE

1.1 Invecchiamento umano e teorie di studio

L'invecchiamento è un processo multifattoriale, prodotto dell'interazione tra fattori genetici, ambientali e stile di vita. Nell'uomo, l'età avanzata è caratterizzata dall'insorgenza di alcune patologie che, benché non siano di per sé espressione dell'invecchiamento, sono però strettamente associate alla vecchiaia, in quanto il declino fisiologico dovuto alla progressione dell'età è un fattore centrale nel determinare l'incremento di rischio che l'anziano ha di sviluppare patologie. Nel corso del tempo moltissimi studi sono stati indirizzati all'identificazione degli eventi biologici a cui potrebbe essere imputabile il deterioramento progressivo che si verifica in concomitanza con l'invecchiamento.

Centinaia sono le teorie disponibili sull'invecchiamento, a questa lista ne è stata aggiunta un'altra basata sulla considerazione che il mantenimento dell'integrità del soma e della linea germinale condividono una quantità limitata di risorse. Di conseguenza l'invecchiamento sarebbe dovuto ad un fenomeno di “trade-off” (scambio) tra le risorse impiegate per il mantenimento del soma e quelle per il mantenimento della linea germinale. E' stato ipotizzato che il riparo del DNA, gli antiossidanti enzimatici e non enzimatici, la produzione di *Heat Shock Proteins* (HSPs) e proteine dello stress e l'attività della poli (ADP-riboso) polimerasi rappresentano i principali meccanismi di difesa cellulare del nostro organismo, un *network* di processi interconnessi settato a livelli differenti in specie diverse e tra diversi individui nella stessa specie (Franceschi *et al.*, 1995). Questi sistemi controllano fenomeni fondamentali per la sopravvivenza dell'individuo e della specie quali il mantenimento del soma a livello integrato, lo sviluppo e la riproduzione; per rendere questo possibile devono sussistere interazioni tra il sistema immunitario e quello neuroendocrino come ipotizzato dalla **teoria del network** (Franceschi *et al.*, 1989). Il sistema nervoso, endocrino e immunitario hanno probabilmente seguito una co-evoluzione che ha condotto alla cooperazione dei sistemi per il mantenimento dell'omeostasi come suggerito dalla condivisione di mediatori comuni. La teoria del *network* mostra una visione integrata dei meccanismi che svolgono un ruolo critico nel processo di invecchiamento a livello cellulare. L'organismo è continuamente esposto ad agenti stressogeni di natura fisica (UV e radiazioni ionizzanti), chimica (componenti e prodotti del metabolismo), biologica (virus), tutti agenti potenzialmente

dannosi per il mantenimento dell'integrità funzionale cellulare. Nel corso dell'evoluzione una serie di meccanismi di difesa sono emersi per contrastare tale effetto nocivo; gli stessi, data la loro efficienza, si sono mantenuti ed integrati costituendo un *network* di difesa dei sistemi cellulari coinvolgendo i principali sistemi dell'organismo: immunitario, neurale ed endocrino. Alterazioni a questo *network* di difesa potrebbero disturbare la fisiologia cellulare incluso la capacità di produrre e/o di rispondere a fattori di crescita compromettendo l'equilibrio tra proliferazione cellulare e morte cellulare.

Inizialmente fu ipotizzato che la scelta di studiare soggetti ultracentenari poteva offrire un ottimo modello di analisi dell'invecchiamento e delle sue basi biologiche poiché rappresentano *l'esempio vivente dell'invecchiamento con successo*, ossia il tipo di invecchiamento auspicabile in quanto esente da malattie croniche invalidanti e che vede conservata l'autosufficienza fisica e la lucidità mentale. Questi soggetti sono un gruppo altamente selezionato che hanno vissuto per definizione più di cento anni senza essere andati incontro alle maggiori malattie età correlate (diabete, demenza, malattie cardiovascolari, tumori, etc.); il loro studio potrebbe rilevare le basi biologiche dell'invecchiamento ovvero la combinazione di geni e delle abitudini di vita che hanno consentito a queste persone di evitare le sopra menzionate malattie età-associate. Lo studio dei soggetti centenari ha consentito più avanti l'elaborazione di un'altra teoria sull'invecchiamento, la così detta ***teoria del rimodellamento*** (Franceschi *et al.*, 1995) il cui proposito era quello di valutare il contributo del sistema immunitario nell'insieme dei processi che conducono alla longevità. I dati raccolti permisero di individuare almeno due caratteristiche che consentirono di sviluppare successivamente i punti salienti della teoria: le risposte immunitarie nei soggetti centenari sono coinvolte in maniera differente dai normali processi di invecchiamento e le alterazioni osservate in molti parametri immunologici misurabili in centenari sono meno consistenti del previsto. L'immunità innata, essendo la più conservata nella specie e possedendo meccanismi relativamente più semplici, risulta la meno interessata dai cambiamenti legati all'invecchiamento, al contrario di quanto accade nei confronti della più evoluta, ma anche più delicata, risposta adattativa clonotipica.

Attualmente una delle teorie maggiormente accreditate ipotizza l'esistenza di un meccanismo comune alla base di numerose patologie associate all'invecchiamento che

colpiscono organi diversi, come ad esempio, la malattia di Alzheimer (AD), la malattia di Parkinson (PD), il diabete di tipo 2, l'aterosclerosi e alcune malattie cardiovascolari. Questa teoria è incentrata sul ruolo primario svolto dai radicali liberi e fornisce un modello plausibile e generale per spiegare il processo dell'invecchiamento. La premessa iniziale di questa teoria è che l'invecchiamento e le malattie ad esso correlate siano la conseguenza di danni indotti dal fenomeno dello stress ossidativo. Questo processo è associato ad uno sbilanciamento fra l'eccessiva produzione di fattori ossidanti (specie reattive dell'ossigeno, ROS, e dell'azoto, RNS) e la diminuzione delle difese antiossidanti, che alla fine si manifesta come danno per l'organismo. Oltre a tali effetti dannosi, i radicali liberi possono avere anche la funzione di messaggeri molecolari, per esempio durante i processi infiammatori. Infatti, ROS e RNS, sono in grado di indurre la produzione di molecole che possono determinare uno stato di infiammazione (proprio dell'invecchiamento e delle patologie età-correlate) ed innescare un ciclo di risposte che generano il danno cellulare e il deterioramento degli organi bersaglio. Oltre al danno da parte dei radicali liberi, tutti i cambiamenti precedentemente descritti, coinvolgono anche variazioni della produzione di citochine, una classe di proteine solubili, responsabili della comunicazione tra le diverse componenti del sistema immunitario (SI). Esse svolgono un ruolo importante anche nella flogosi intervenendo nell'indirizzo, nella regolazione e nella terminazione dei processi infiammatori. E' verosimile ipotizzare un ruolo centrale di queste molecole anche nei processi di invecchiamento. Infatti, esiste un equilibrio tra la produzione di citochine Th1 e Th2 rispettivamente ad azione pro- ed anti-infiammatoria prodotte dalle varie cellule del sistema immunitario al fine di mantenere l'omeostasi immunologica e di permettere la polarizzazione delle risposte immunitarie (Koulrisky *et al.*, 2001). Durante l'invecchiamento, da un lato si osserva una diminuzione, seppure reversibile, dei livelli di IL-2, citochina importante nello sviluppo della popolazione Th1, dall'altro si verifica un aumento nella produzione di mediatori pro-infiammatori quali IL-1, IL-6 e Fattore di Necrosi Tumorale- α (TNF- α) (Franceschi *et al.*, 1995). Nel 2000 Franceschi *et al.* hanno proposto il nome di "inflamm-aging" al fenomeno dell'aumento età-correlato di marcatori dell'infiammazione che potrebbe essere alla base della ridotta capacità dei soggetti anziani di far fronte ai vari agenti stressanti. Questo fenomeno è determinato dal carico

antigenico che agisce sull'organismo durante tutta la vita e si fonda sul presupposto che la risposta immunitaria e quella mirata contro lo stress siano equivalenti e che gli antigeni siano da considerare come una particolare categoria di agenti stressanti (Franceschi *et al.*, 2000c). Secondo questa ipotesi di lavoro, l'immunosenescenza e l'invecchiamento in generale potrebbero essere almeno in parte causati dagli effetti deleteri di una infiammazione subclinica cronica. Il duplice significato biologico dell'infiammazione (positivo in giovane età e negativo per l'invecchiamento) è in accordo con la teoria della pleiotropia antagonista (Franceschi *et al.*, 2000c) secondo cui un gene (o allele, o aplotipo) può avere effetti opposti in diversi periodi della vita.

1.2 Principali modifiche del SI con l'invecchiamento

Il deterioramento della funzione immunitaria che si verifica con l'avanzare dell'età viene definito con il termine "immunosenescenza" che indica una riduzione della resistenza alle infezioni e, secondo alcuni autori, al cancro (Pawelec *et al.*, 2000). Infatti, i cambiamenti che avvengono nel SI, in seguito all'avanzare dell'età, includono la riduzione *in vitro* della responsività e la compromissione nella risposta contro vaccini e alle infezioni acute, basti pensare, ad esempio, che il vaccino influenzale è efficace solo nel 30-40% dei casi in soggetti anziani e che le malattie infettive rappresentano l'ottava causa di morte negli USA e la quarta in soggetti che hanno superato i 65 anni di età; mentre l'incidenza al cancro, in parte dovuta ad una inefficace sorveglianza da parte delle cellule *natural killer* (NK), aumenta solo dopo i 30 anni di età (Weksler and Szabo, 2001).

I più evidenti cambiamenti che il SI subisce con l'invecchiamento sono:

- l'involutione del timo, che determina la riduzione della produzione di cellule T che mediano l'immunità acquisita e cellulo mediata;
- il remodelling linfocitario, che interessa in particolare il compartimento delle cellule T;
- l'alterazione del pattern di produzione delle citochine, che concerne l'alterazione della secrezione di citochine pro- ed anti-infiammatorie.

1.2.1 L'involuzione del timo

Il timo è l'organo linfoide primario deputato alla maturazione delle cellule T. Esso fornisce il microambiente adatto in cui i progenitori delle cellule T provenienti dal midollo osseo possono proliferare, maturare e sottostare alla selezione al fine di creare una popolazione funzionale di cellule T in grado di riconoscere lo MHC e al tempo stesso tollerante al *self* (Imami *et al.*, 1992). Questo organo subisce con l'avanzare dell'età una involuzione graduale che determina la riduzione dei livelli di produzione di cellule T vergini mature, condizione che, come ipotizzato da molti, potrebbe contribuire all'immunosenescenza dei linfociti T (Pawelec *et al.*, 2002).

Nel topo, questo processo avviene nel periodo che va dal 4° al 9° mese, mentre nell'uomo inizia a partire dal primo anno di nascita e continua progressivamente durante l'intera durata di vita (Bodey *et al.*, 1997). Studi istologici effettuati nel timo di topo e di uomo suggeriscono che, sebbene le dimensioni dell'organo diminuiscano (nel topo) o si verifichi una sostituzione del compartimento linfoide con tessuto adiposo (nell'uomo; **figura 1**), il tessuto rimanente mantiene la propria architettura midollare e corticale; ciò che determina la ridotta funzionalità timica è la perdita continua di cellule T corticali e di cellule epiteliali e dello stroma (Hsu *et al.*, 2003).

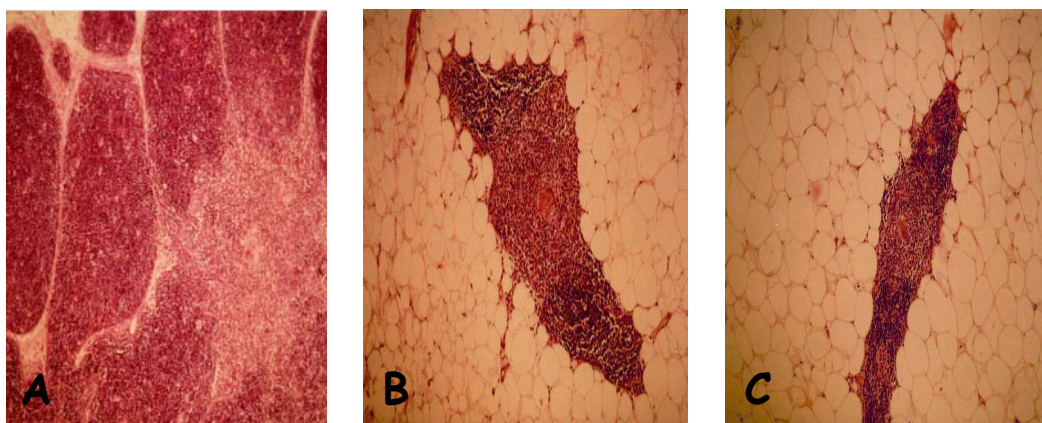


Figura 1. Sezioni di timo provenienti da soggetti di diversa età (A, 5 anni; B, 54 anni; C, 74anni). Le immagini sono state gentilmente concesse dalla Dott.ssa Miriam Capri (Università di Bologna, Dip.Patologia Sperimentale).

Il tasso di riduzione annuale delle cellule del timo umano è del 3-5% e continua fino all'età media quando diminuisce fino a raggiungere un tasso del 1% per anno che tende a diminuire molto lentamente, tanto che è stato valutato che la perdita assoluta della massa timica si avrebbe intorno all'età di 120 anni (Aspinall and Andrew, 2003). Tale regressione è un processo fisiologico finemente controllato ed è presumibilmente sia sotto il controllo locale (cellule del "meshwork") sia sotto il controllo globale (sistema neuroendocrino). Attualmente i meccanismi che conducono a questo fenomeno non sono stati completamente chiariti anche se è stata individuata una componente ormonale responsabile della regressione. Infatti, il timo produce diversi ormoni immunoregolatori che hanno effetto sulla differenziazione dei precursori dei linfociti T e, probabilmente, su alcune delle attività dei linfociti B e T maturi. La concentrazione degli ormoni timici si riduce con l'età e alcuni di essi non sono più dosabili nel plasma delle persone che hanno superato i 60 anni di età. Tuttavia, non è chiaro se alcuni aspetti della senescenza immunitaria possano essere migliorati o prevenuti con la somministrazione supplementare di ormoni timici. Inoltre, anche gli effetti della timectomia nell'anziano sono ininfluenti e, generalmente, di lieve entità. In aggiunta, in base a studi eseguiti su animali di età avanzata, il trapianto del timo o il ripristino completo della sua struttura e della sua funzione, mediante l'ormone della crescita, non migliora in maniera significativa la risposta immunitaria.

Recentemente, sono stati condotti esperimenti di trapianto di timo nel topo che hanno permesso di ipotizzare che l'involutione fisiologica dovuta all'età possa essere programmata geneticamente (Fry and Mackall, 2002).

Concludendo, dato che il timo rappresenta un organo linfoide primario nei mammiferi, la sua involuzione per effetto dell'età correlata alle modificazioni morfologiche già descritte, potrebbe determinare un declino delle funzioni immunitarie svolte dai linfociti T antigene-specifici conseguente alla diminuzione del numero di cellule naïve in grado di rispondere a nuovi patogeni e neoantigeni e al declino dell'immunità cellulo-mediata e umorale dipendenti dai linfociti T (Bodey *et al.*, 1997). La natura e la reversibilità del declino della funzione timica nell'uomo è ancora oggetto di dibattito. Infatti, è

stato ipotizzato che altri organi o tessuti possano contribuire alla preservazione della funzione linfocitaria. Tale evidenza è emersa dall'osservazione che in alcuni pazienti con aplasia del timo (Sindrome Di George) la funzione delle cellule T tende a migliorare spontaneamente e che soggetti timectomizzati non mostrano un'alterazione del repertorio linfocitario (Gerli *et al.*, 1999).

1.2.2 Il *remodelling* linfocitario

Le alterazioni che si verificano con l'avanzare dell'età a carico dei linfociti sono complesse e pleiotropiche e riguardano sia un rimodellamento che un'alterazione della funzionalità cellulare. I cambiamenti più drammatici si verificano nel compartimento delle cellule T e sono compatibili con l'aumento dell'incidenza e della gravità delle infezioni e del cancro nei soggetti anziani (Effros, 2001).

Con l'avanzare dell'età il numero dei linfociti T tende a diminuire, tuttavia esiste un'estrema variabilità individuale che impedisce di annoverare questo parametro tra i marcatori di immunosenescenza. Una delle maggiori caratteristiche dell'immunosenescenza è l'alterazione del rapporto tra linfociti T naïve (o *virgin*) e di memoria (*memory*). Le cellule naïve sono identificate in base alla co-espressione in membrana di marcatori quali CD45RA e CD62L oppure in base all'assenza della molecola CD95, mentre le cellule di memoria dall'espressione di CD45RO oppure dalla presenza di CD95. Con l'avanzare dell'età si assiste ad un accumulo di cloni espansi di linfociti T di memoria ed effettori (Fagnoni *et al.*, 1996). A questo si associa una progressiva riduzione dei linfociti T naïve, fino ad arrivare ad un quasi totale esaurimento di tali cellule negli ultracentenari. Questo fenomeno, che interessa entrambe le popolazioni di linfociti T CD4+ e CD8+, è molto più marcato all'interno dei CD8+, in quanto durante tutta la vita sono soggetti ad un'attivazione maggiore rispetto ai linfociti CD4+, probabilmente a causa di espansioni clonali più marcate in seguito a stimolazioni antigeniche acute. La diminuzione delle cellule naïve riflette l'esposizione cumulativa a patogeni e l'aumento della popolazione di memoria in soggetti di età avanzata tenta di semplificare, almeno in parte, le alterazioni del SI che si verificano per effetto dell'età.

Alcuni autori hanno ipotizzato che questa possa rappresentare una risposta omeostatica compensatoria alla riduzione del numero di cellule T naïve generate dal timo, così come potrebbe essere considerato un meccanismo di compensazione lo sviluppo di una diversa sensibilità all'apoptosi (Timm *et al.*, 1999).

Un'altra modificazione a cui vanno incontro le sottopopolazioni di linfociti T naïve e di memoria con l'età è il progressivo accumulo età dipendente di linfociti CD28- in entrambi i compartimenti di linfociti T CD4+ e CD8+ (Fagnoni *et al.*, 1996; Effros, 2000), accompagnato dalla scomparsa di linfociti T CD28+. Tali cloni linfocitari, privi del CD28, molecola co-stimolatoria essenziale per l'innescò di una risposta immunitaria, non sono in grado di andare incontro ad espansione clonale, hanno una lunghezza dei telomeri più breve indicativa di una lunga storia replicativa e sono considerati linfociti T all'ultimo stadio di differenziamento. Inoltre, con l'età si assiste ad un aumento di linfociti T attivati CD45RA+CD28- che derivano da un fenomeno di reversione a carico di linfociti T CD45RO+. Queste cellule hanno già incontrato l'antigene, perdendo la capacità replicativa dipendente dalla costimolazione, conservano un fenotipo di memoria e possono essere identificate come cellule altamente differenziate, denominate effettrici terminali nel caso della sottopopolazione dei CD8+ o helper terminali nel caso della sottopopolazione dei CD4+.

Inoltre nel sangue periferico di soggetti adulti sono state trovate due sottopopolazioni di linfociti T CD4+ che esprimono la molecola CD25 a diverse intensità di fluorescenza: la maggior parte di cellule (circa il 40%) risultano essere CD25*dim* ed esprimono un fenotipo caratteristico di cellule attivate o di memoria (CD45RA-/45RO+, CD95+, CD62L-), mentre una piccola popolazione (circa il 2%) risulta essere CD25*bright* ed esprime, in aggiunta ai suddetti marcatori di attivazione e di memoria, le molecole CD152 (o CTLA-4) intracellulare e CD122 in membrana. L'espressione di tali marcatori e la capacità dimostrata di sopprimere la proliferazione di cellule naïve consentono quindi di identificare le cellule CD4+CD25*bright* come linfociti T immunoregolatori e di conferire loro un ruolo nella protezione delle

malattie immunitarie (Wing *et al.*, 2002). Dati affidabili riguardo le variazioni di queste sottopopolazioni di linfociti T immunoregolatori con l'aumento dell'età non sono al momento disponibili.

Un aspetto interessante delle modificazioni dei linfociti T in individui molto anziani e centenari è rappresentato dalla comparsa di cellule effettrici aventi caratteristiche intermedie tra le popolazioni T e Natural Killer (NK) e marcatori di superficie di entrambe (Bonafè *et al.*, 2001a).

Studi sulla controparte murina hanno evidenziato che queste cellule sono soggette ad una diversa restrizione MHC rispetto alle cellule T, comprendono cloni autoreattivi e sono in grado di produrre elevati livelli di interferone-gamma (IFN- γ) e/o interleukina-4 (IL-4), dato confermato anche nell'uomo. Durante l'invecchiamento si assiste ad una espansione di tali cellule, in particolare aumentano le sottopopolazioni di cellule T CD3+CD56+, CD3+CD57+ e anche di cellule T CD3+CD16+CD56+, mentre le sottopopolazioni deputate ad una prevalente attività citolitica, CD8+*bright*CD57+, aumentano con l'età solo in assenza del costimolo rappresentato dal CD28 (Weekes *et al.*, 1999; Solana *et al.*, 2000), determinando in tal modo un potenziamento di cellule effettrici con attività citotossica che vanno incontro a senescenza replicativa dopo attivazione cronica (Pawelec *et al.*, 2002).

Oltre alle modificazioni che coinvolgono il compartimento dei linfociti T, con l'avanzare dell'età si assiste anche ad una diminuzione del numero assoluto dei linfociti B in circolo concomitante ad un aumento dei livelli sierici di alcuni sottotipi di immunoglobuline di classe A (IgA) e G (IgG) dirette prevalentemente contro batteri e virus e prodotte dalle cellule di memoria ed effettrici (Franceschi *et al.*, 1995a). Questo apparente paradosso potrebbe essere spiegato ipotizzando che le plasmacellule provenienti dalle cellule B si formino in numero maggiore a causa della persistenza di antigeni virali, gli stessi che determinano la formazione dei megaccloni espansi di linfociti T, oppure che il loro ciclo vitale si sia allungato nei centri germinali, o infine che vengano semplicemente prodotte quantità più elevate di Ig. Inoltre, mentre con l'età si registra un aumento dei livelli sierici di linfociti B CD19+CD5+, una

particolare sottopopolazione di linfociti B che produce autoanticorpi polireattivi, nei soggetti anziani in buona salute sono prodotti in bassa quantità e nei centenari possono essere praticamente assenti.

Infine, altri cambiamenti che si verificano nel SI, coinvolgono l'immunità innata che comprende processi altamente conservati come la chemiotassi, la fagocitosi e la citotossicità naturale. Ad esempio è stata documentata un'espansione correlata all'età di cellule NK con elevata attività (Sansoni *et al.*, 1993; Franceschi *et al.*, 1995) probabilmente dovuta all'aumentata necessità dell'organismo di far fronte ad infezioni virali e batteriche. Infatti, è stato osservato che bassi livelli di attività citotossica si associano alla storia clinica di severe infezioni o mortalità dovute ad infezioni in gruppi di soggetti anziani (Ogata *et al.*, 1997) e che il rischio di mortalità aumenta di tre volte nei soggetti che hanno un numero esiguo di cellule NK (Remarque *et al.*, 1998). Nei soggetti anziani si verificano variazioni all'interno della sottopopolazione NK a fenotipo maturo CD56^{dim} e dell'espressione su queste ultime di marker di attivazione come HLA-DR e CD95, evidenziando lo spostamento funzionale delle cellule NK verso uno stato maturo che si verifica durante l'invecchiamento (Solana and Mariani, 2000).

1.2.3 L'alterazione del pattern di produzione delle citochine

Le citochine sono molecole ad attività ormonale filogeneticamente molto antiche e altamente conservate nel corso dell'evoluzione che svolgono un ruolo di mediazione e di comunicazione tra le diverse componenti del SI. Esse rappresentano una classe eterogenea di proteine solubili in grado di intervenire fisiologicamente in complessi meccanismi immunitari e neuroendocrini ed è ormai stato appurato un loro ruolo di controllo nel processo dell'invecchiamento. Infatti, esiste un equilibrio di produzione di queste molecole caratterizzato da livelli fluttuanti di citochine di tipo Th1 o Th2 ad azione rispettivamente pro- e anti-infiammatoria prodotte dalle varie cellule del SI al fine di mantenere l'omeostasi immunologica e di permettere la polarizzazione delle risposte immunitarie (Koulrisky *et al.*, 2001). Proprio per questo motivo è stato ipotizzato che eventuali modificazioni nella produzione

di citochine che avvengono con l'avanzare dell'età, possano contribuire ai tanti cambiamenti che avvengono nel SI (Forsey *et al.*, 2003) primo dei quali l'aumento delle cellule di memoria. Tuttavia, ad oggi, le alterazioni nella produzione di citochine Th1 e Th2 non sono state correlate in modo significativo con le frequenze delle cellule naïve/memoria (Karanfilov *et al.*, 1999; Aspinall, 2003).

Durante l'invecchiamento, da un lato si osserva una diminuzione, seppure reversibile, dei livelli di IL-2, citochina importante nello sviluppo della popolazione Th1, dall'altro si verifica un aumento nella produzione di mediatori pro-infiammatori quali IL-1, IL-6 e Fattore di Necrosi Tumorale- α (TNF- α) (Franceschi *et al.*, 1995). Il risultato è un incremento correlato all'età dello stato pro-infiammatorio dell'organismo che potrebbe essere alla base della ridotta capacità dei soggetti anziani di far fronte alla variabilità degli agenti stressanti. La presenza di questi aumentati marcatori di uno stato infiammatorio cronico subclinico è stato chiamato "inflammaging" (Franceschi *et al.*, 2000). E' stato proposto che una efficace risposta infiammatoria utile per la risoluzione delle infezioni in giovane età possa diventare in vecchiaia causa di numerose malattie quali artrosi, diabete, malattie cardiovascolari e neurodegenerative. In tal modo la risposta infiammatoria rappresenterebbe un esempio prototipico di pleiotropia antagonista (la stessa risposta infiammatoria avrebbe due significati diversi e opposti in età diverse). Segni in inflammaging sono stati trovati anche inaspettatamente in centenari sani, contemporaneamente a un aumento di marcatori anti-infiammatori, come IL-10 e TGF-beta (Caruso *et al.*, 2004; Carrieri *et al.*, 2004). Si pensa quindi che a fianco di un fenomeno infiammatorio sia presente ed altrettanto importante per la longevità un fenomeno anti-infiammatorio (anti-inflammaging) e che la longevità sarebbe il risultato di un bilanciamento tra queste due risposte contrastanti (Franceschi *et al.*, 2007).

1.3 Linfociti T e invecchiamento

Oltre ai cambiamenti descritti finora che si verificano per effetto dell'età e che sono propri delle cellule T, esistono altre modificazioni dovute all'invecchiamento che sono state individuate e descritte in letteratura. Riportiamo di seguito le principali.

- alterazioni nella trasduzione del segnale in seguito ad attivazione delle cellule T. I cambiamenti che avvengono a livello della trasmissione del segnale potrebbero essere i responsabili della compromissione funzionale che si verifica nelle cellule T con l'avanzare dell'età. L'attivazione delle cellule T inizia quando un peptide antigenico viene riconosciuto dal recettore delle cellule T (TCR), questo attiva molecole di segnalazione come chinasi, fosfatasi e proteine adattatrici che trasmettono il segnale stimolatorio dal recettore alla via di segnalazione intracellulare. Il segnale attiva specifici fattori di trascrizione che consentono l'espressione genica, evento cruciale per la regolazione della funzionalità dei linfociti T (Pahlavani, 1998). Studi di attivazione dei linfociti T nel topo hanno identificato un'alterazione nella trasmissione del segnale subito dopo la stimolazione, includendo la riduzione dell'attivazione delle chinasi Raf-1/MEK/ERK, della protein-kinasi JNK e del flusso di Ca^{2+} intracellulare (Miller *et al.*, 1987). Altri autori hanno identificato un declino età-dipendente pari a tre volte della fosforilazione della catena ζ del CD3 e una compromissione nella traslocazione della PKC θ dal citoplasma al sito di interazione del linfocita T con la cellula presentante l'antigene (Miller, 2000). Nell'uomo, le cellule CD3⁺ derivate da soggetti anziani mostrano una ridotta attivazione delle MAPK in seguito a stimolazione (Whisler *et al.*, 1996).

Inoltre, altre vie di segnalazione possono essere influenzate dall'invecchiamento. Liu *et al.* dimostrarono che le chinasi ERK e JNK erano diminuite in linfociti stimolati con PMA provenienti da soggetti anziani e che il loro declino comportava la diminuzione dell'attivazione della chinasi Raf-1 (Liu *et al.*, 1997). La trasduzione del segnale è un evento chiave per l'avvio di segnali fisiologici quali la crescita, la proliferazione, l'apoptosi lo sviluppo e la funzionalità dei linfociti T. Alterazioni nella

mobilizzazione del Ca^{2+} , nella fosforilazione di residui di tirosina e nell'attivazione delle MAP chinasi sono state associate ad una riduzione in termini di espressione dell'IL-2 e della proliferazione cellulare. Ad ogni modo il meccanismo alla base della diminuzione della responsività delle cellule T con l'invecchiamento rimane tutt'oggi oggetto di studio (Pahlavani *et al.*, 1998; Damjanovich *et al.*, 2003).

Un ruolo importante nella regolazione dell'espressione genica nelle cellule T viene svolto dal fattore trascrizionale NF-kappaB (NF-kB), regolato dalle alterazioni dello stato redox a livello intracellulare. NF-kB regola l'espressione di quei geni che sono necessari nella risposta delle cellule T (IL-2, IL6, IL-8 e recettori di superficie delle cellule T). Con l'avanzare dell'età è stata osservata una diminuzione dell'attività di questo fattore di trascrizione (Schreck *et al.*, 1991; Trebilcock and Ponnappan, 1996 a e b), suggerendo una compromissione nell'attivazione del segnale proliferativo. Alterazioni nella funzionalità del fattore NF-kB sono state dimostrate anche in malattie a carattere immunitario e/o infiammatorio come l'aterosclerosi (Barnes, 1997; Liao *et al.*, 1994) e nell'infezione da HIV-1 (Nabel and Baltimore, 1987; Kawakami *et al.*, 1988).

- alterazione del meccanismo di morte cellulare programmata (apoptosi).

L'apoptosi tende ad aumentare in alcuni tessuti per effetto dell'età Miyawaki *et al.*, 1992; Aggarwal and Gupta, 1998) anche se non è ancora stato chiarito se questa alterazione dipende dall'invecchiamento. La perdita della capacità di regolare l'apoptosi può avere un impatto sull'invecchiamento fisiologico e sulla durata di vita, ad esempio l'incidenza del cancro e l'insorgenza di molte malattie degenerative sono state associate all'invecchiamento. Come le patologie abbiano inizio è ancora sconosciuto, ma si sa che cambiamenti nella suscettibilità all'apoptosi possono contribuire al fenomeno (Zhang and Hermam, 2002). Modelli animali suggeriscono che le disfunzioni al SI associate all'età correlano con i difetti dell'apoptosi nelle cellule T come evidenziato dall'aumento dell'apoptosi osservato negli splenociti e nei timociti di ratto di età avanzata (Kapasi and Singhal, 1999). Nell'uomo la situazione appare molto più complessa. Infatti, risultati contrastanti emergono in

letteratura riguardo il rapporto esistente tra la suscettibilità dei linfociti all'apoptosi e l'età. Alcuni lavori indicano l'aumento della morte cellulare indotta da stimoli apoptotici di linfociti invecchiati (Phelouzat *et al.*, 1997; Aggarwal and Gupta, 1988); mentre altri mostrano una resistenza di queste cellule all'apoptosi quando vengono ottenute da soggetti anziani e centenari (Spaulding *et al.*, 1999; Monti *et al.*, 2000). Salvioli ipotizzò nel 2003 che la suscettibilità a meccanismi di morte programmata in cellule T quiescenti possa dipendere largamente sia dal tipo di stimolo apoptotico utilizzato sia dal fenotipo cellulare di memoria (Salvioli *et al.*, 2003). A sostegno di questa ipotesi sono anche i risultati ottenuti da Herndon *et al.* che nel 1997 dimostrarono che le cellule T con fenotipo CD3+CD45RO- provenienti da soggetti anziani hanno un'apoptosi aumentata rispetto a cellule T provenienti da soggetti giovani (Herndon *et al.*, 1997). Inoltre, esistono dati che confermano il ruolo svolto dall'età sulla modulazione dell'espressione di geni correlati alla morte cellulare. Aspinall *et al.* (1998) osservarono un incremento dell'espressione dei markers Fas e Fas Ligando ed una diminuzione dell'espressione di Bcl-2 in cellule di memoria T CD4+ e CD8+ provenienti da soggetti anziani rispetto a controlli giovani (Aspinall *et al.*, 1998). Inoltre, l'aumento dell'apoptosi, è uno dei meccanismi responsabili della linfopenia e della diminuzione delle cellule T che si osserva in soggetti di età avanzata (Pollack and Leeuwenburgh, 2001).

Riassumendo, possiamo concludere che i difetti nella segnalazione transmembrana (Proust *et al.*, 1987; Quadri *et al.*, 1996), l'espressione differenziale dei geni che controllano il ciclo cellulare (Gamble *et al.*, 1990; Pieri *et al.*, 1992), la diminuita attività dei fattori trascrizionali che regolano l'espressione delle linfocine (Whisler *et al.*, 1996), la minore produzione di IL-2 e l'espressione difettiva del suo recettore (Proust *et al.*, 1998; Nagel *et al.*, 1998) e l'attivazione inappropriata del pathway della sfingomielina-ceramide (Venable *et al.*, 1995) possono condurre ad una morte cellulare eccessiva e ad una disfunzione immunitaria legata all'età.

- danneggiamento delle estremità cromosomiche (telomeri) e riduzione dell'attività telomerasica. L'accorciamento delle estremità telomeriche può

svolgere un ruolo nella senescenza cellulare. Infatti, Weng *et al.* dimostrarono che la lunghezza media dei telomeri in cellule naïve e di memoria si accorciava di 0.3 PD (Population Doubling) ogni anno (Weng *et al.*, 1995). In realtà, dati contrastanti sono emersi negli anni in letteratura in tipi cellulari diversi. Ad esempio, in fibroblasti provenienti da centenari, la lunghezza dei telomeri è indistinguibile da quella di fibroblasti ottenuti da soggetti giovani. Campisi ipotizzò che le persone anziane e i centenari hanno un mosaico di cellule con differente potenziale replicativo. Questo comporta conseguenze nell'invecchiamento cellulare e nell'insorgenza di patologie età-correlate (Campisi, 1997). In un altro studio, Mondello suggerì che l'accorciamento dei telomeri svolge ruoli differenti in diverse sottopopolazioni di linfociti T e che le caratteristiche dei fibroblasti invecchiati *in vitro* potrebbe non rappresentare ciò che accade *in vivo* (Mondello *et al.*, 1999).

- alterazione del pathway di co-stimolazione. Gli studi sull'effetto dell'invecchiamento nei pathways di co-stimolazione riguardano prevalentemente il marker CD28 (molecola co-stimolatoria del TCR) e le molecole a lui annesse. Con l'avanzare dell'età si verifica la diminuzione dell'espressione del marker CD28 sia in linfociti T di sangue periferico che in culture cellulari *in vitro*; al contrario, numerosi altri markers quali CD2, CD3 e CD11a non subiscono variazioni per effetto dell'età (Perillo *et al.*, 1993). I soggetti che hanno raggiunto un'età avanzata mostrano un'espansione clonale delle cellule T con fenotipo CD28- sia nel compartimento dei linfociti CD4+ (Vallejo *et al.*, 1998) che nella popolazione CD8+ (Effros *et al.*, 1994; Posnett *et al.*, 1994). Esse mostrano telomeri più corti indicando che queste cellule probabilmente sono andate incontro ad un maggiore numero di divisioni cellulari (Monteiro *et al.*, 1996). Inoltre, tra le altre caratteristiche, le cellule CD28- con fenotipo CD4+ sembrano esprimere più perforina e granzimi, situazione che denota un incremento dell'aggressività di questa sottopopolazione. L'espansione clonale della popolazione CD28- è stata riscontrata abbondantemente anche in pazienti con malattie a carattere infiammatorio come l'Artrite Reumatoide (AR) (Schmidt *et al.*, 1996a; Schmidt *et al.*, 1996b). Altri studi sono stati condotti sul CTLA-4 (CD28-

thymocyte-associated antigen 4), un recettore correlato al CD28 coinvolto nell'eliminazione delle cellule T attive. Leng *et al.* hanno misurato i livelli intracellulari di CTLA-4 in 53 individui sani (range di età: 18-94 anni) ed hanno trovato una correlazione significativa tra l'età e la percentuale di cellule CTLA-4+CD4+, nonché con i livelli di linfociti T attivati (HLA-DR+CD3+). E' stato quindi ipotizzato che la senescenza possa essere causata, almeno in parte, dall'attivazione cronica immunitaria determinata dalla diminuzione delle molecole costimolatorie CD28 e dall'aumento compensatorio delle molecole inibitorie quali CTLA-4 (Leng *et al.*, 2002).

- modifiche nella secrezione delle citochine. Diverse alterazioni si verificano per effetto dell'età nella produzione delle citochine come precedentemente descritto nella sezione dedicata alle modifiche del SI con l'invecchiamento. Inoltre, con l'avanzare dell'età, si verifica una diminuzione della proliferazione autocrina cellulare, spesso anche molti passaggi di replicazione prima del raggiungimento della senescenza replicativa. Diversi esperimenti sono stati condotti su TCCs (*T Cell Clones*), cellule che non sono in grado di secernere IL-2 in grandi quantità, ma che possono essere mantenute *in vitro* somministrando IL-2 dall'esterno. Utilizzando questo modello, Pawelec *et al.* hanno dimostrato una buona correlazione tra i dati *in vivo* presenti in letteratura e quelli ottenuti da esperimenti *ex vivo* sui cloni cellulari. Ad esempio, uno dei dati ottenuti concerne l'aumento della produzione di alcune citochine pro-infiammatorie come IL-10 e IFN- γ in TCCs provenienti da soggetti anziani rispetto a quelli provenienti da soggetti giovani (Pawelec *et al.*, 2000).

1.4 La tecnologia dei microarray nello studio dell'invecchiamento

1.4.1 Cenni sulla tecnica

I *microarrays*, o matrici ad alta densità, sono la più recente di una serie di tecniche che sfruttano le caratteristiche peculiari della doppia elica del DNA, ovvero la natura complementare delle due catene e la specificità dell'accoppiamento delle basi. Infatti, da circa 25 anni, le tecniche standard di laboratorio per il rilevamento di specifiche sequenze di nucleotidi, utilizzano una sonda (probe) di DNA, costituita da un piccolo frammento di acido

nucleico marcato con un isotopo radioattivo o una sostanza fluorescente. La sonda, rappresentante la sequenza complementare a quella del gene da individuare, viene posta in contatto con un supporto solido (ad esempio, un gel od un filtro poroso) sulla cui superficie sono ancorati acidi nucleici provenienti da un dato genoma; in questo modo, misurando la presenza e la quantità di marcatore legato al supporto solido, è possibile quantificare se e quanto è stato espresso un determinato gene (Southern *et al.*, 1975). Questa tecnica ha aperto di fatto la strada alla possibilità di analizzare i profili di espressione genica di un intero organismo. Tuttavia, l'applicazione su larga scala di questa metodologia si è avuta solo di recente grazie all'utilizzo di supporti solidi non porosi, come il vetro, e alla messa a punto di tecniche fotolitografiche per la sintesi di frammenti oligonucleotidici ad alta densità spaziale. In particolare, i protocolli sviluppati dal gruppo di Pat Brown a Stanford, hanno permesso di ancorare automaticamente migliaia di catene di cDNA su vetrini da microscopio e, grazie alla loro ibridazione con campioni di mRNA marcati selettivamente con molecole fluorescenti, di studiare il profilo di espressione di colture cellulari in stati fisiologici diversi (Brown and Botstein, 1999). Parallelamente, sono state messe a punto tecniche di mascheramento fotolitografico, normalmente utilizzate nell'industria dei semiconduttori, per la produzione di microarray capaci di contenere 400.000 sonde oligonucleotidiche su una superficie di un pollice quadrato (Lipshutz *et al.*, 1999). Esistono di fatto due tecnologie per la produzione di microarrays: la prima denominata a *spotting* e la seconda definita *in situ*. Nella tecnologia a *spotting*, le sonde da ancorare al supporto solido, normalmente un vetrino da microscopia, sono sintetizzate a parte e quindi depositate sul supporto. Tali sonde possono essere costituite da molecole di cDNA lunghe alcune migliaia di paia di basi le cui sequenze possono essere ricavate da banche dati genomiche (GenBank, dbEST o UniGene) o da librerie proprietarie costituite da cDNA non ancora completamente sequenziato. Nello studio dell'espressione di organismi eucarioti, le sequenze delle sonde sono normalmente ricavate dalle cosiddette Express Sequence Tags (EST), ovvero dalle porzioni codificanti identificate dai singoli progetti genoma. Più recentemente, le sonde che

vengono depositate sono rappresentate non tanto da frammenti di materiale genomico ottenuto via PCR, quanto piuttosto da sequenze sintetiche di oligonucleotidi lunghe 50-70 paia di basi. Una volta prodotte, le sonde vengono depositate sul supporto solido, in genere costituito da un vetrino. La deposizione viene effettuata da sistemi robotizzati che mediante l'utilizzo di pennini prelevano le sonde direttamente dalle piastre utilizzate per la PCR e le depositano sul vetrino formando *spots* di circa 100-150 μm di diametro, distanziati l'uno dall'altro 200-250 μm . Durante la deposizione, il sistema di controllo del robot registra automaticamente tutte le informazioni necessarie alla caratterizzazione ed alla completa identificazione di ciascun punto della matrice (identità del cDNA, coordinate sul supporto, ecc.). Una volta sul vetrino, il probe viene legato covalentemente ai gruppi amminici del supporto attraverso una reazione innescata dall'irraggiamento con luce ultravioletta, mentre il cDNA in eccesso viene rimosso con semplici lavaggi dell'array. Infine, il cDNA sul supporto viene reso a catena singola attraverso una denaturazione termica o chimica.

L'altra tecnica utilizzata per la produzione di *microarrays* è quella definita *in situ* che, sviluppata da Affimetrix, è frutto dell'interazione di due tecnologie particolari, la fotolitografia e la sintesi diretta in fase solida di oligonucleotidi. La sintesi delle sonde avviene direttamente sulla superficie del supporto solido. In particolare, il supporto di silicio viene "funzionalizzato" con piccole sequenze di oligonucleotidi (oligo-starter). Questi oligo hanno la caratteristica di avere il gruppo reattivo protetto da gruppi fotosensibili e quindi, grazie ad una maschera fotolitografica, è possibile indirizzare la luce in specifiche posizioni dell'array e liberare i siti necessari per la sintesi della sequenza. Una volta de-protetti selettivamente i siti reattivi, è sufficiente incubare la superficie con desossiribonucleotidi protetti per allungare la catena in fase di sintesi. Ripetendo il ciclo di de-protezione grazie all'applicazione di maschere fotolitografiche diverse e di incubazione è quindi possibile aggiungere nucleotidi in posizioni diverse e sintetizzare tutte le sonde necessarie per l'analisi di un dato genoma. I targets, ovvero gli acidi nucleici da ibridizzare alle catene di cDNA ancorate al supporto solido, sono normalmente ottenuti

dalla marcatura dell'mRNA o del cDNA retrotrascritto proveniente da un dato organismo per mezzo di molecole fluorescenti. Probes e targets vengono poi messi a contatto per fare avvenire la reazione di ibridazione e dopo alcuni lavaggi per rimuovere i prodotti aspecifici, l'array viene passato attraverso uno scanner per la misura dei segnali fluorescenti. L'intensità dei pixel di ciascuna immagine è proporzionale al numero di molecole di tracciante presenti sullo spot e quindi al numero di probes che hanno ibridizzato le sonde ancorate al supporto. Di fatto, livelli diversi di fluorescenza indicano livelli diversi di ibridizzazione e quindi di espressione genica. Il segnale rilevato dallo scanner viene poi sottoposto ad algoritmi di filtrazione e di pulizia del segnale e convertito in valori numerici. Le varie fasi di un tipico esperimento basato sulla tecnica degli arrays sono riassunte in **figura 2**.

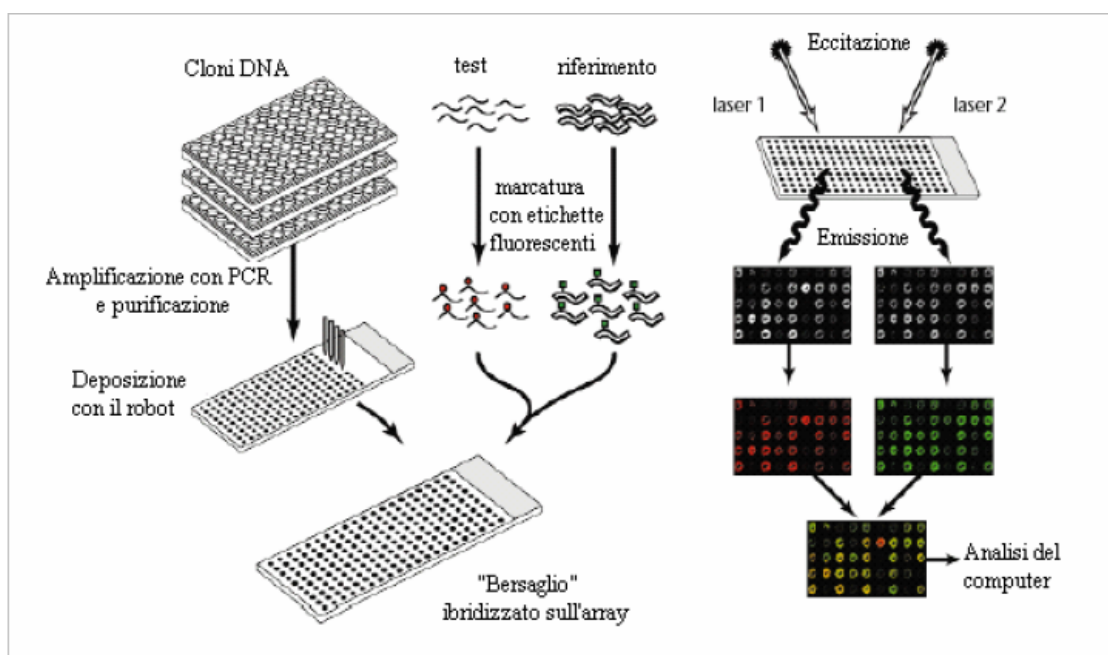


Figura 2. Semplificazione delle diverse fasi di un esperimento basato sulla tecnologia degli arrays.

La gestione e l'interpretazione dell'enorme quantità di dati generata da esperimenti di *microarrays* rappresentano un aspetto fondamentale di questa tecnologia. Infatti, la loro applicazione nello studio dei profili dell'espressione genica produce volumi di informazioni tali da limitare l'applicazione delle tecniche modellistiche classiche. Tali tecniche non sono generalmente

applicabili in maniera soddisfacente in presenza di sistemi poco caratterizzati e descritti da quantità grandissime di dati. È necessario, quindi, avere a disposizione tutta una serie di tecniche computazionali capaci di gestire ed interpretare questi enormi database nonché di interfacciarsi con gli strumenti bioinformatici per l'esplorazione e l'analisi funzionale dei dati (*database mining*). Questi strumenti sfruttano le informazioni ricavate direttamente dai dati per creare dei modelli empirici in grado di descrivere il comportamento di un sistema complesso. Nel caso dei profili di espressione genica, le tecniche di *database mining* rappresentano un utile strumento per identificare ed isolare particolari pattern di espressione che di fatto rappresentano delle vere e proprie impronte digitali genetiche di un determinato stato fisiologico.

Lo sviluppo della tecnologia dei microarrays e di altre tecniche *high-throughput* hanno consentito di approcciarsi anche al problema di come identificare i geni e i *pathways* genici coinvolti nell'insorgenza di patologie o semplicemente in processi fisiologici cellulari (Schena *et al.*, 1995). Il successo di questa tecnica è dovuto probabilmente alla sua generale versatilità dove lo stesso set di condizioni viene applicato virtualmente a qualsiasi gene o mRNA indipendentemente dalla sua origine. In base al tipo di array, la tecnica può essere utilizzata per determinare i livelli di mRNA (profilo di espressione), mutazioni al DNA (polimorfismi, delezioni) o, più recentemente, per valutare l'espressione di varianti diverse, ad esempio derivate da splicing alternativo, dello stesso gene (*exon-arrays*). Questa tecnica, effettuata su micro-scala, consente inoltre di ridurre il consumo dei reagenti, minimizzare i volumi di reazione, aumentare la concentrazione del campione e accelerare le reazioni cinetiche; inoltre, l'automazione della tecnica, effettuata da grandi *Companies* e la produzione in massa di chip biologici stanno incrementando enormemente il numero di saggi assicurando sempre una maggiore qualità, disponibilità e affidabilità del risultato.

Particolare successo ha assunto, negli ultimi anni, l'applicazione di questa tecnica allo studio dell'espressione genica. In un tipico esperimento di analisi di espressione, è possibile confrontare l'espressione di migliaia di geni da due o più fenotipi misurando il livello dei loro trascritti in condizioni sperimentali

controllate, riducendo al minimo la variabilità dovuta alla tecnica, ad esempio effettuando diverse repliche sperimentali e introducendo controlli interni. Gli arrays vengono disegnati per accelerare il processo di analisi del trascrittoma marcando i campioni biologici e ibridandoli a probes immobilizzati su un supporto (plastica, nylon o vetro). Il monitoraggio dell'espressione genica può assumere un valore prognostico quando, in seguito al confronto dei dati di espressione con quelli clinici si riscontra una correlazione tra l'espressione di specifici markers e la suscettibilità ad una patologia. Per questo motivo la tecnologia degli arrays è estremamente utile nello studio di fenomeni complessi e di processi multigenetici, come l'invecchiamento, dove vi è la necessità di capire l'interazione tra un ampio numero di geni.

Questa tecnica risulta essere abbastanza nuova e, come tale, non presenta ancora un insieme di regole definite da poter seguire negli esperimenti, in particolare riguardo l'analisi e l'interpretazione dei dati ottenuti. Ad ogni modo, negli ultimi anni, diversi studiosi si sono preoccupati di definire delle linee guida che potessero essere utilizzate dai ricercatori (Nair, 2003; Baranzini, 2004) concentrandosi in particolare sulle seguenti caratteristiche, definite come fondamentali: riproducibilità dei dati, appropriato disegno sperimentale, analisi statistica, eterogeneità dei campioni e validazione dei risultati.

Recentemente Nacu *et al.* hanno affrontato il problema di come utilizzare i dati di espressione genica e la conoscenza biologica dei fenomeni studiati per identificare i geni e i pathways differenzialmente espressi (Nacu et al., 2007). Essi hanno riassunto i diversi metodi di analisi in base alla rappresentazione dei dati ottenuti dall'esperimento; la loro classificazione viene riportata di seguito.

- **Gene Ontology database** (Gene Ontology Consortium, 2000). E' un database di termini biologici; la ricerca di un gene soddisfa con velocità e semplicità l'ottenimento di informazioni relative ad un determinato gene, ma spesso molte nozioni vengono ignorate e altre appaiono troppo generiche.
- **Ricerca dei Pathways** a partire da una lista di geni definita. Tale analisi viene effettuata con algoritmi *ad-hoc* ed assegna a ciascun gruppo di geni

identificato un punteggio di significatività (*p-value* o *score*) ottenuto considerando il numero dei geni significativi e le interazioni presenti nel *pathway*.

- ***Rappresentazione delle interazioni tra geni e/o pathways (Network).***
Questo metodo origina da un'idea di Ideker et al. (2002) e successivamente usato da molti altri scienziati. Esso si basa sulla costruzione di un *network* come risultato dell'interazione dei geni e/o dei *pathways* ottenuti e differenzialmente espressi. I nodi del *network* corrispondono ai geni, mentre un collegamento unisce due nodi se i geni interagiscono tra loro. Vari tipi di connessioni possono essere considerate, come gene-gene, proteina-proteina e proteina-DNA.

Quest'ultimo, risulta essere il metodo più preciso per rappresentare le informazioni, poiché descrive quali geni sono strettamente connessi all'interno di un determinato *pathway*. Ciò consente di visualizzare con più precisione le modificazioni relative all'applicazione di una perturbazione del sistema oggetto di studio, come ad esempio l'effetto dovuto all'età o alla somministrazione di un farmaco.

1.4.2 Utilità della tecnica nello studio dell'invecchiamento

L'invecchiamento è caratterizzato dall'accumulo progressivo di modificazioni sia a livello cellulare che tessutale, una condizione che comporta con l'avanzare dell'età la compromissione funzionale degli organi con la possibilità che insorgano patologie e, nei casi più gravi, la morte. Attualmente, molto poco è conosciuto riguardo il ruolo che l'espressione genica differenziale assume nel complesso meccanismo dell'invecchiamento. La tecnologia dei microarrays sta acquistando sempre più importanza nello studio dell'invecchiamento, data la complessità del fenomeno e sta raggiungendo un livello pari a quello occupato da altre aree di ricerca, come quella dello studio del cancro (Han and Hilsenbeck, 2001). Infatti, essa fornisce rapidamente informazioni circa la dinamica dell'espressione genica totale per effetto dell'età e può essere impiegata per identificare eventuali geni candidati come markers prognostici e/o diagnostici. Tali risultati possono essere utilizzati come punto di partenza

per la comprensione delle funzioni, della complessità delle interazioni e del ruolo di alcuni geni nella promozione di fenotipi cellulari durante la senescenza e in condizioni patologiche (Anisimov, 2003). Recentemente, è stato dimostrato che alterazioni simili avvengono in soggetti affetti da sindromi progeroidi segmentali (Sindrome di Werner e Progeria di Hutchinson-Gilford) e soggetti invecchiati fisiologicamente. I cambiamenti principali riguardano geni coinvolti nel metabolismo dell'RNA e del DNA, sottolineando l'importanza dei processi di replicazione e trascrizione per mantenere il vigore giovanile (Vijg and Calder, 2004). Anisimov e Boheler hanno impiegato questa tecnologia per valutare come varia l'attività trascrizionale cardiaca con l'avanzare dell'età (Park and Prolla, 2005).

Studi di espressione genica su tessuto cerebrale hanno identificato cambiamenti più ampi legati all'età che non solo riflettono processi che dipendono dalla via di segnalazione del Ca^{2+} , ma anche da altri meccanismi quali la sintesi mielinica, il metabolismo lipidico, la regolazione trascrizionale e la plasticità sinaptica. I dati evidenziano come i cambiamenti osservati nel flusso e nell'omeostasi del Ca^{2+} siano connessi ad alterazione che si verificano per effetto dell'invecchiamento nei principali organelli intracellulari coinvolti nella regolazione del Ca^{2+} : il reticolo endoplasmico e il mitocondrio (Toescu *et al.*, 2004). Numerosi altri studi sono stati condotti negli ultimi anni su diversi tipi di tessuti, quali rene (Melk *et al.*, 2005), cute (Lener, 2006) e tessuto muscolare (Welle, 2001). Attualmente, molti lavori hanno preso in considerazione lo studio del profilo di espressione genica delle diverse popolazioni cellulari che caratterizzano il sangue periferico, grazie anche alla facilità con cui è possibile reperire questo materiale. Un lavoro del 2006 effettuato da Palmer e collaboratori, ha riguardato il confronto dei profili di espressione di cellule B, cellule T CD4+ e CD8+ e granulociti purificati utilizzando arrays a cDNA. Essi dimostrarono che popolazioni cellulari simili provenienti da diversi donatori condividono profili di espressione comuni (Palmer *et al.*, 2006).

Attualmente, sta prendendo sempre più campo lo studio dell'espressione genica dal punto di vista temporale (Conesa *et al.*, 2006). Infatti, la dinamicità dei processi di espressione genica fa assumere importanza all'identificazione e alla

caratterizzazione dei cambiamenti di espressione nel tempo (*time-course study*). Si tratta di rendere lo studio dinamico, analizzando diversi “punti temporali” di una variabile (avanzamento dell’età, effetto di un farmaco nel tempo, etc.). Ovviamente, ciò richiede l’applicazione di metodi di analisi *ad-hoc* sufficientemente sensibili ad individuare differenze tra i campioni. Ad oggi solo due studi, condotti sull’uomo, riportano lo studio dell’espressione genica nel tempo. Nel primo è stato valutato l’effetto su individui del trattamento con endotossina (Stolovitzky *et al.*, 2005), nel secondo, è stato considerato l’effetto dell’età nell’espressione genica di cellule renali in un campione di soggetti di età compresa tra i 27 e i 92 anni (Storey *et al.*, 2005).

1.4.3 Importanza della variabilità genetica nell’applicazione della tecnica

Nello studio di sistemi biologici rimane critica la comprensione dell’origine, della natura e della provenienza della variazione che si osserva tra gli individui in termini di espressione genica. L’origine della variabilità intra- ed inter-individuale e della variazione temporale nei patterns di espressione è un’area importante e relativamente sconosciuta in biologia. Con l’avvento e l’aumento dell’utilizzo di piattaforme genetiche e di proteomica si è reso possibile lo studio di questa variabilità al fine di assicurare che i profili di espressione differenziali osservati rappresentino delle differenze biologiche vere e non falsate dalla variabilità intrinseca del donatore. Negli ultimi anni, numerosi studi hanno caratterizzato la variazione in termini di espressione tra tipi cellulari e tissutali differenti. Nell’uomo, la maggior parte di questi studi ha riguardato l’utilizzo di cellule provenienti da sangue periferico, per la loro accessibilità. Oltre alla valutazione della variabilità inter-individuale, diversi lavori hanno concluso che la variabilità intra-individuale può comportare un’instabilità dei livelli di espressione a causa alle oscillazioni endogene che sono regolate temporalmente (ritmi circadiani). Storck et al. dimostrarono che circa l’8-10% dei geni differenzialmente espressi tra cellule epatiche e cardiache potevano rendere conto della variabilità osservata tra i due tessuti e tra questi, alcuni geni sembrano essere coinvolti nella regolazione circadiana in entrambi i tessuti (Stork, 2002). Nell’insieme questi dati dimostrano che

sebbene l'espressione genica venga regolata in parte da geni regolatori, i cosiddetti “*clocks*”, i tessuti individuali possono rispondere in maniera differenziale alla regolazione circadiana. Un'altro tipo di variabilità è quella temporale, ossia legata alle oscillazioni che i livelli trascrizionali subiscono nel tempo. Quando si effettuano esperimenti atti a valutare l'effetto di una variabile sui livelli di espressione, come ad esempio l'età, è importante garantire che la variabilità dovuta ad altri fenomeni sia ridotta al minimo, questo per eliminare variabili di confondimento che potrebbero falsare i dati finali. Una possibile soluzione, che abbiamo adottato in uno degli studi presentati in questa tesi, è quella di condurre un esperimento “pilota” che consenta di valutare e, ancora meglio “quantificare” la variabilità temporale, facendo ad esempio delle repliche sperimentali nel tempo mantenendo lo stesso disegno sperimentale e confrontando poi i patterns di espressione tra repliche dello stesso campione. La verifica che la maggior parte dei geni non subisce una variazione significativa nei livelli di trascrizione indica che essi non sono soggetti all'effetto del tempo ed è possibile utilizzare quel modello per la valutazione di un'altra variabile (p.e. in questo caso l'età).

1.4.4 La tecnica dei microarray nello studio del “fattore ambiente”

La tecnica dei DNA-microarray, nata per l'analisi dell'espressione genica differenziale in cellule di lievito (Schena *et al.*, 1995), nell'era Post-Genomica ha subito evoluzioni che hanno consentito di adattarla allo studio dell'organizzazione strutturale e funzionale del genoma umano (Schena *et al.*, 1996; Stoughton, 2005). Di conseguenza, le potenzialità della tecnica dei DNA-microarray si sono ampliate ed estese dell'analisi dell'espressione genica alla caratterizzazione di amplificazioni e delezioni geniche, allo studio di siti di legame dei fattori di trascrizione e all'analisi di mutazioni epigenetiche (Pollack and Iyer, 2002; van Steensel, 2005). Recentemente è stata considerata la possibilità di utilizzare questa tecnologia in epidemiologia genetica che ha l'obiettivo di definire come i fattori genetici e ambientali interagiscono nello sviluppo delle malattie complesse (Khoury *et al.*, 1993; Devlin *et al.*, 2001). Il modello di elezione per questo tipo di studi è rappresentato dai gemelli che

possono essere classificati in monozigoti (MZ) e di zigoti (DZ) a seconda dell'origine da uno o più oociti. I gemelli MZ, che rappresentano 1/3 del totale, condividono lo stesso patrimonio genetico ed ogni variazione fenotipica fra di loro può quindi essere attribuita a fattori ambientali non condivisi o a fenomeni epigenetici/post-trascrizionali. I gemelli DZ, invece, hanno in comune solo la metà dei loro geni, come normali fratelli e la variazione fenotipica fra loro può essere attribuita sia a fattori ambientali sia a fattori genetici (Boomsma *et al.*, 2002; Greco *et al.*, 2002). Il confronto tra le concordanze o le correlazioni osservato in un certo carattere nei MZ e nei DZ consente di stabilire il ruolo dei geni e dell'ambiente nell'espressione del fenotipo; in particolare esso permette di stimare l'ereditabilità del carattere, ossia la proporzione di variabilità fenotipica inter-individuale dovuta a fattori genetici. La tecnologia dei microarray rappresenta una delle tecnologie più promettenti nel campo della ricerca dedicata all'analisi del genoma umano e delle malattie complesse. Infatti, applicata allo studio dei gemelli, tale tecnica offre l'opportunità di far chiarezza sui meccanismi che conducono all'insorgenza di malattie ad esempio caratterizzando i profili di espressione in gemelli MZ discordanti per patologia. Diversi lavori sono stati condotti seguendo questa ipotesi quali lo studio della malattia bipolare (Kakiuchi *et al.*, 2003) e del mieloma multiplo (Munsi *et al.*, 2004).

I microarray di espressione sono stati utilizzati anche da ricercatori danesi e indiani per confrontare coppie di gemelli di diversa età; tale approccio sperimentale ha permesso di rilevare una maggiore correlazione tra l'espressione genica nei gemelli MZ rispetto ai gemelli DZ (Tan *et al.*, 2005; Sharma *et al.*, 2005). Se da un lato questi studi forniscono risposte, dall'altro sollevano nuovi interrogativi sul perché i gemelli monozigoti pur condividendo lo stesso patrimonio genetico risultano discordanti per patologia e/o altri caratteri fenotipici. Intuitivamente si è portati a pensare alla possibilità di mutazioni genetiche sopraggiunte in uno solo dei gemelli dopo la nascita. Secondo un'ipotesi prospettata recentemente vi sarebbero meccanismi epigenetici (modificazioni epigenetiche) per i quali la struttura del DNA, ma non la sua sequenza, è modificata in maniera reversibile (Egger *et al.*, 2004;

Petronis *et al.*, 2003). L'assetto sterico della doppia elica cambia favorendo o limitando la funzione degli enzimi deputati alla trascrizione del messaggio genetico. Tali fenomeni coinvolgono la struttura della cromatina ed alterano il processo di trascrizione, prima tappa nella sintesi proteica; le variazioni nel contenuto proteico possono alla fine dar luogo a differenti fenotipi. Tra le modificazioni epigenetiche meglio studiate vi sono la metilazione delle citosine e l'acetilazione degli istoni. A questo proposito, un gruppo spagnolo ha condotto delle ricerche dirette a caratterizzare entrambe le modificazioni in linfociti e in altri tessuti, come ad esempio la mucosa boccale. I risultati di tali studi hanno messo in evidenza che le differenze epigenetiche tra gemelli MZ aumentano proporzionalmente non solo in rapporto all'età, ma anche all'ambiente non condiviso (Fraga *et al.*, 2005). Lo stesso gruppo ha in seguito accertato, con esperimenti di microarray, che alla diversità delle mutazioni epigenetiche corrispondono differenze nell'espressione genica, fornendo così per la prima volta la prova sperimentale che l'ambiente contribuisce alle differenze fenotipiche osservate in gemelli MZ e verosimilmente attraverso meccanismi epigenetici.

2. SCOPO DELLA TESI

L'invecchiamento è un fenomeno biologico complesso determinato dall'interazione di tre fattori principali: la genetica, l'ambiente e la stocasticità. Con l'avanzare dell'età si assiste ad un lento e progressivo declino delle funzioni immunitarie dovuto ad una serie di alterazioni che interessano prevalentemente il compartimento delle cellule T. Una grossa mole di lavoro è stata compiuta negli ultimi 15-20 anni per riuscire a concettualizzare l'enorme quantità di dati emersi e provenienti da diversi modelli di studio sperimentali (funghi, vermi, insetti, topo e uomo); ciò ha determinato la formulazione di numerose teorie che potessero relazionare il concetto di invecchiamento dal punto di vista evolutivo con i risultati emersi da studi cellulari e molecolari. Franceschi *et al.* proposero nel 1989 la teoria del *network* con la quale si voleva ipotizzare che l'invecchiamento, inteso come fenotipo, fosse determinato da una serie di meccanismi altamente conservati ed integrati dal punto di vista evolutivo. Tale teoria, propose, per la prima volta, che a caratterizzare l'invecchiamento fossero pochi geni "target" che costituirebbero i nodi del *network*. L'avvento di approcci biologici molecolari di tipo *high-throughput*, come quello della tecnologia *microarrays*, ha consentito di migliorare la comprensione delle interazioni tra geni e *pathways* funzionali e, mediante l'utilizzo di sempre più avanzati programmi informatici, di velocizzare il processo di identificazione di questi geni.

Nell'applicare tecnologie avanzate come quella dei *microarrays*, ad esempio per studiare l'espressione genica, si ha il vantaggio di valutare l'attività di centinaia o migliaia di geni misurando il livello dei loro trascritti in un unico istante; al contrario, la sua applicazione non risulta essere sempre facile in quanto, lavorando in sistemi biologici, dobbiamo confrontarci con la valutazione della variabilità intrinseca al campione (variabilità intra-individuale) e a quella dovuta ai ritmi circadiani. Talvolta, la non accuratezza nella scelta di un disegno sperimentale appropriato può comportare l'ottenimento di dati falsati da questa variabilità.

Recentemente, la tecnologia degli *arrays* ha trovato applicazione anche nello studio dell'invecchiamento, un fenomeno molto complesso da valutare nell'uomo data l'influenza dovuta al background genetico e alla componente ambientale. Molti di questi studi, così come quelli che non utilizzano necessariamente questa tecnica, si basano sul confronto tra soggetti giovani e soggetti che hanno raggiunto un'età avanzata; questo perché, nell'uomo, non è possibile condurre studi di tipo

longitudinale in relazione all'età come invece risulta essere possibile in altri modelli animali. Facendo in questo modo è possibile individuare solo un certo numero di geni che possono aumentare o diminuire per effetto dell'età, mentre le informazioni concernenti il comportamento nelle età intermedie vengono perse inesorabilmente. E' importante quindi valutare l'effetto dell'età nell'intera durata di vita, poiché alcuni geni target potrebbero non avere un andamento lineare.

In questa tesi, il lavoro è stato diviso in tre parti, ciascuna volta allo sviluppo di determinati quesiti. Nella parte iniziale ci si è proposti di:

- ottimizzare la tecnica dei *microarrays* e adattarla ai nostri disegni sperimentali analizzando la variabilità intra-individuale e quella dovuta ai ritmi circadiani di ciascun campione biologico mediante un esperimento "pilota" condotto su un numero di soggetti e di geni limitati,
- individuare l'esistenza di una possibile "firma" (*signature*) di espressione genica che rappresenti ciascun soggetto e un set minimo di geni sufficiente per caratterizzare questa firma.

La seconda parte della tesi ha riguardato la maggior parte del lavoro svolto; essa ha previsto lo sviluppo dei seguenti quesiti:

- la valutazione dei cambiamenti di espressione genica che avvengono nelle cellule T con l'avanzare dell'età, utilizzando come modello campioni provenienti da soggetti di età diversa (da 25 a più di 90 anni) in modo tale da mimare l'intera durata di vita (*whole lifespan*),
- l'identificazione di un *pattern* di variazione di espressione correlata con l'immunofenotipo delle sottopopolazioni dei linfociti T,
- la validazione dei risultati ottenuti dallo studio dell'espressione genica in soggetti di diversa età confrontando questi dati con quelli ottenuti da un altro dataset simile costituito da gemelli monozigoti (MZ) di diverse decadi di età (range compreso tra i 22 e i 98 anni).

Nella terza ed ultima parte della tesi è stata valutata, seppur in modo preliminare, l'analisi dei dati di espressione genica ottenuti da coppie di gemelli MZ di diversa età per tentare di verificare che le eventuali differenze osservate con l'avanzare dell'età

possano essere ascrivibili ad influenze ambientali, essendo i patrimoni genetici dei membri della coppia esattamente identici.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Il disegno sperimentale utilizzato nella tesi

L'attività di ricerca è stata divisa in tre sezioni, ognuna concernente un disegno sperimentale atto a risolvere quesiti differenti.

3.1.1 Studio della variabilità dovuta ai ritmi circadiani e della variabilità inter-individuale

La prima parte del progetto è stata dedicata all'ottimizzazione della tecnica *microarray* mediante la condizione di uno studio "pilota" volto a valutare la variabilità intra ed inter-individuale, un'area in biologia ancora poco esplorata e di particolare interesse quando tale tecnologia viene applicata allo studio di sistemi biologici. Il disegno sperimentale ha riguardato il reclutamento di **8 soggetti di età compresa tra i 25 e i 38 anni che sono stati prelevati ad intervalli regolari di tempo (ogni 2-3gg)** per un totale di 5 prelievi. I soggetti sono stati bilanciati per sesso e divisi in due gruppi, ciascuno dei quali è stato analizzato in periodi differenti dell'anno. Tale metodo si è rivelato utile per lo studio della variabilità dovuta ai ritmi circadiani. A ciascun donatore è stato effettuato un prelievo di sangue periferico da cui sono stati estratti i linfociti T. Una parte di queste cellule è stata utilizzata per l'analisi fenotipica delle sottopopolazioni linfocitarie mediante tecniche di citometria a flusso, mentre dalle cellule restanti è stato estratto l'RNA necessario per analizzare l'espressione genica confrontando il campione con un RNA di riferimento. Data la ridotta numerosità campionaria e la finalità di questa parte di studio, sono stati utilizzati degli arrays contenenti un numero limitato di oligonucleotidi (circa 6,000).

Lo scopo di questa ricerca è stato quello verificare che l'espressione genica non subisce oscillazioni significative nell'arco di brevi periodi di tempo, situazione auspicabile per poter proseguire con lo studio dell'effetto provocato dall'età sui livelli di espressione genica.

3.1.2 Studio dell'espressione genica in differenti classi di età

La seconda parte del progetto ha riguardato lo studio della variazione dei livelli di espressione genica in soggetti di sesso maschile appartenenti a classi di età differenti, in modo da mimare l'intera *lifespan*. Il sesso femminile è stato

escluso da questo studio al fine di eliminare l'effetto di confondimento causato dalle fluttuazioni ormonali sull'espressione genica. Inoltre, per poter escludere la variabilità indotta dai ritmi circadiani, la raccolta dei campioni è avvenuta alla stessa ora del giorno (tra le ore 10 e le ore 11 del mattino). La piattaforma di arrays utilizzata contiene circa 19000 oligonucleotidi in grado di riconoscere selettivamente geni coinvolti in vari meccanismi che interessano l'invecchiamento, tra cui l'apoptosi, il ciclo cellulare, la cancerogenesi e la senescenza cellulare. In dettaglio, il disegno sperimentale ha riguardato il reclutamento di **25 soggetti di sesso maschile** appartenenti a **5 diverse classi di età (A:25-35; B:40-50; C:55-65; D:70-80; e E:over 90)** in modo da avere una rappresentazione dell'intera durata di vita (*time-series*). Ciascun soggetto è stato sottoposto ad un prelievo ematico, in minima parte utilizzato per verificare lo stato di salute del donatore mediante l'esecuzione di analisi diagnostiche di routine (emocromo, sierologia). Il sangue periferico è stato utilizzato per l'estrazione dei linfociti T, parte dei quali è stata utilizzata per l'analisi fenotipica dei *subsets* linfocitari, mentre dalle cellule restanti è stato estratto l'RNA necessario per analizzare l'espressione genica.

3.1.3 Studio dell'effetto dell'ambiente sull'espressione genica

La longevità è il risultato dell'influenza di varie componenti tra cui le differenze dovute al *background* genetico, l'influenza dell'ambiente e la stocasticità. Quanto la variazione che si verifica durante la vita, all'interno di una specie, sia correlata a fattori genetici e quanto invece è dovuto all'ambiente e al caso è attualmente oggetto di studio.

La terza parte di questa ricerca ha avuto come fine quello di rilevare la variazione naturale in termini di espressione genica che si verifica con l'avanzare dell'età utilizzando il **modello dei gemelli monozigoti (MZ)** suggerendo che l'ambiente potrebbe contribuire alla variazione nei livelli di espressione genica. Il modello delle coppie di gemelli monozigoti (o identici) rappresenta il modello di elezione per testare interazioni di questo tipo in quanto tali soggetti condividono lo stesso identico patrimonio genetico; in questo modo ci dovrebbe essere una minore variazione di espressione genica

all'interno delle coppie rispetto a due individui non correlati. Per valutare quanto due persone potenzialmente identiche divergono in seguito all'esposizione all'ambiente occorrerebbe uno studio longitudinale che permetta di seguire le coppie di gemelli per lunghi periodi di tempo (ipoteticamente da 0 a 100 anni). L'impossibilità nel condurre uno studio di questo tipo fa sì che prevalga il modello costituito da gemelli di diverse decadi in cui viene effettuata una valutazione dell'espressione genica per il maggior numero di geni possibile.

Il nostro disegno sperimentale ha quindi riguardato il reclutamento di **27 coppie** di gemelli monozigoti appartenenti a **8 classi di età** differenti (**20-29; 30-39; 40-49; 50-59; 60-69; 70-79; 80-89; > 90 anni di età**) e bilanciati per sesso. Ciascun soggetto ha acconsentito ad effettuare un prelievo ematico e, data l'eccezionalità di questi donatori, alla raccolta di una serie di informazioni relative allo stato di salute e alla storia individuale pregressa. I protocolli applicati ad ogni campione di sangue sono stati i medesimi descritti nelle due parti precedenti.

3.2 Protocolli utilizzati

3.2.1 Trattamento dei campioni

Per la realizzazione di questo studio è stato previamente richiesto il parere al Comitato Etico dell'Ospedale Sant'Orsola di Bologna, dopodiché è stato iniziato il reclutamento dei donatori che hanno acconsentito al prelievo di sangue (circa 30mL totali) mediante la sottoscrizione di un modulo di Consenso Informato. Tutti i donatori sono stati tutelati dal punto di vista della privacy mediante l'identificazione di ognuno di loro con un codice alfanumerico. Inoltre, sono state raccolte ulteriori informazioni riguardo le condizioni di salute e lo stile di vita di ognuno di loro con lo scopo di raccogliere la maggior quantità di informazioni utili per l'analisi dei dati. Su ciascun campione di sangue sono state eseguite le analisi diagnostiche di routine quali emocromo, glucosio, colesterolo, albumina, sodio, potassio e proteina C reattiva e una copia delle stesse è stata inviata gratuitamente a domicilio. Infine, si è

provveduto anche all'allestimento di una piccola banca biologica comprendente DNA, plasma, siero, granulociti e cellule non-T.

Il reclutamento è stato eseguito in maniera tale da garantire che i campioni non arrivassero oltre le due ore dal prelievo di sangue sia per salvaguardare la loro integrità sia per evitare cambiamenti di espressione genica che come noto in letteratura tendono a verificarsi entro le 6-8 ore dal prelievo.

3.2.2 Separazione dei PBMCs (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) da sangue periferico

Il sangue, trattato con EDTA per impedirne la coagulazione, è stato utilizzato per la separazione dei PBMCs (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) mediante gradiente di Ficoll, un liquido avente la stessa densità di linfociti e monociti (1,077 g/mL) (metodo Boyum, 1968).

In dettaglio, il protocollo ha previsto:

- diluzione del sangue in rapporto 1:1 con Hank's (Biowhittaker, UK) portato a temperatura ambiente;
- stratificazione di 10mL di sangue in contenitori Universal contenenti 6mL di Ficoll (Lymphoprep™, Axis-Shield P.CAS, Norway);
- centrifugazione a 400 g per 25 minuti a temperatura ambiente senza freno;
- raccolta dell'anello di PBMCs con Pasteur;
- lavaggio con Hank's e centrifuga a 670 g per 10 minuti a 4°C;
- aspirazione del surnatante;
- lavaggio con Hank's e centrifuga a 440 g per 10 minuti a 4°C;
- aspirazione del surnatante;
- risospensione delle cellule in Hank's a 4°C;
- conta cellulare con camera Neubauer a 4°C.

3.2.3 Purificazione della popolazione linfocitaria T

Dopo aver effettuato la conta cellulare le cellule T sono state purificate con il sistema MACS (*Magnetic Cell Sortine system*, Miltenyi Biotec). La tecnica si basa sull'utilizzo di un sistema di marcatura indiretto (*Pan T Cell Isolation Kit II*, Miltenyi Biotec) che consente di isolare le cellule T da PBMCs impedendo

la loro attivazione. In particolare, l'utilizzo di un "cocktail" di anticorpi monoclonali coniugati alla biotina (Biotin-Antibody Cocktail) consente di marcare cellule che espongono sulla propria superficie di membrana i markers CD14, CD16 e CD56, CD19, CD36, CD123 e Glicoforina A che identificano rispettivamente monociti, cellule NK, linfociti B, cellule dendritiche ed eritrociti. La marcatura con un anticorpo monoclonale secondario anti-biotina (Anti-Biotin Microbeads) coniugato a biglie magnetiche consente l'eluizione in colonna delle sole cellule T che in questo modo non vengono attivate rimanendo allo stato quiescente. In dettaglio, dopo la conta cellulare dei PBMCs, il protocollo ha previsto le seguenti fasi:

- risospensione delle cellule in Buffer MACS (PBS + 0.5% BSA + 2mM EDTA, pH 7.2) in un rapporto di 40µL Buffer MACS ogni 10^7 cellule totali;
- aggiunta di 10µL di Biotin-Antibody Cocktail ogni 10^7 cellule totali;
- incubazione per 10 minuti a 4°C;
- aggiunta di 30µL di Buffer MACS ogni 10^7 cellule totali;
- aggiunta di 20µL di Anti-Biotin Microbeads ogni 10^7 cellule totali;
- incubazione per 15 minuti a 4°C;
- lavaggio con un volume di Buffer MACS pari a 10-20x quello di marcatura e centrifugazione a 300 g per 10 minuti;
- aspirazione surnatante;
- risospensione delle cellule in base alla capacità della colonna utilizzata.

Nel nostro caso è stata utilizzata il tipo di colonna MS (MS Columns, Miltenyi Biotec) e il separatore magnetico OctoMACS (OctoMACS separator, Miltenyi Biotec). Questo tipo di colonna consente di tenere fino ad un massimo di 1×10^7 cellule marcate, pertanto, dato che la popolazione T rappresenta circa il 60-70% dei PBMCs e che la nostra popolazione di partenza è stata nella maggior parte dei casi di circa $3-4 \times 10^7$ cellule, sono state utilizzate due colonne MS. Queste, dopo essere state montate sul separatore magnetico e idratate con 500µL di Buffer MACS, sono state addizionate con 500µL di sospensione cellulare per ciascuna colonna e lavate con Buffer MACS per tre volte (500µL/lavaggio). Le cellule sono state raccolte in una provetta, centrifugate a 300 g per 10 minuti a

4°C e contate con la camera NeuBauer. Successivamente è stata verificata la purezza e la vitalità della popolazione cellulare ottenuta.

3.2.4 Verifica della purezza e della vitalità dei linfociti T

La verifica della purezza e della vitalità è stata effettuata utilizzando tecniche di citometria a flusso, una tecnica analitica quantitativa, che consente di valutare la presenza di determinate proteine di superficie (markers) previa marcatura delle cellule con anticorpi monoclonali (mAbs) coniugati a molecole fluorescenti (fluorocromi) eccitabili alla lunghezza d'onda di 488nm.

In dettaglio, circa 200,000 cellule sono state raccolte prima e dopo la separazione dei linfociti T per ciascun campione. Le cellule sono state lavate con PBS (Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, Sigma) e centrifugate a 610 g per 5 minuti a 4°C. Successivamente, si è proceduto alla marcatura dei campioni mediante incubazione con mAb anti-CD3 coniugato con Isotiocianato di fluoresceina (FITC), un fluorocromo che, se eccitato, emette nella fluorescenza verde. L'incubazione è stata condotta per 30 minuti a 4°C, dopodiché è stato effettuato un lavaggio dei campioni con PBS a 610 g per 5 minuti a 4°C. Dopo avere sospeso i campioni in 300µL di PBS è stata aggiunta una quantità di 15µL/campione (conc. finale 25µg/mL) di Propidio Ioduro (PI, Sigma), molecola che viene incorporata esclusivamente dalle cellule non più vitali e in grado di emettere nello spettro del rosso se eccitato. I campioni sono stati acquisiti al citofluorimetro (FACSCalibur, Becton Dickinson, USA). Al citofluorimetro la popolazione di linfociti T è stata identificata tramite i parametri di "scatter" FSC e SSC ("farward" e "side scatter") che suddividono le cellule rispettivamente in base alla dimensione e alla densità. Sono stati acquisiti 10,000 eventi per ciascun campione.

L'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie, calcolate in base alla positività o negatività nei confronti delle diverse fluorescenze, è stata valutata con il programma CELL QUEST[®] (Becton Dickinson). Questo programma permette di valutare contemporaneamente le due fluorescenze attribuendo a ciascuna popolazione linfocitaria un diverso colore.

3.2.5 Valutazione del profilo immunofenotipico

L'analisi dell'immunofenotipo è stata effettuata su linfociti T ottenuti utilizzando le metodiche precedentemente descritte. L'immunofenotipo è stato eseguito mediante citometria a flusso. Sono stati utilizzati anticorpi monoclonali che riconoscono i seguenti marcatori di superficie:

CD4, recettore di membrana caratteristico dei linfociti T *helper*;

CD8, recettore di membrana caratteristico dei linfociti T citotossici o CTL (CD8 *bright*, ad elevata intensità di fluorescenza) e delle cellule *natural killer* o NK (CD8 *dim*, a bassa densità di fluorescenza);

CD62L (o L-selectina), molecola d'adesione importante per la migrazione dei linfociti T vergini nei linfonodi;

CD45RO e CD45RA, molecole glicoproteiche con attività enzimatica (tirosin fosfatasica) frutto del diverso splicing trascrizionale del CD45R (R = restricted) che, se espresse sulla membrana di linfociti T (helper e citotossici), possono discriminare, rispettivamente, cellule di memoria e vergini;

CCR7, recettore per le chemochine, gioca un ruolo fondamentale nell'ingresso dei linfociti T negli organi linfoidi secondari e consente di distinguere cellule di memoria centrale e cellule di memoria effetttrice;

CD95 (o antigene Fas/APO-1), molecola della famiglia di TNF/NGF-R, espresso dalle cellule attivate e utilizzato per discriminare i linfociti T vergini e di memoria.

Circa 1.2×10^6 cellule sono state utilizzate per lo studio dell'immunofenotipo. Il protocollo sperimentale ha previsto l'incubazione di circa 2×10^5 cellule con mAbs coniugati con differenti fluorocromi (isotiocianato di fluoresceina o FITC; ficoeritrina o PE; tricolor o TC; Quantum Red o QR; Cy5) per 30 minuti a 4°C al buio. Gli anticorpi utilizzati sono stati forniti da Sigma (USA), Caltag (CA), Serotec (UK) e R&D System (USA). Al termine dell'incubazione con mAbs i campioni sono stati lavati con PBS e centrifugati a 600g per 5 minuti a 4°C. I campioni sono stati acquisiti al citofluorimetro (FACSCalibur, BD, USA), la cui lunghezza d'onda (488nm) permette di eccitare contemporaneamente tutti i fluorocromi a cui sono legati gli anticorpi monoclonali, in particolare FITC che

emette nello spettro del verde (500-537nm), PE che emette nel rosso (550-595nm) e QR o TC o Cy5 che emettono nel rosso profondo (630nm).

Lo schema sperimentale di marcatura delle cellule utilizzato per la caratterizzazione dei diversi subsets di linfociti T è di seguito riportato:

CD62L-FITC/CD8-PE/CD45RA-Cy5 e **CD62L-FITC/CD4-PE/CD45RA-Cy5** per individuare i linfociti T vergini, citotossici (CD62L+CD8+CD45RA+) o helper (CD62L+CD4+CD45RA+);

CCR7-FITC/CD8-PE/CD45RO-Cy5 e **CCR7-FITC/CD4-PE/CD45RO-Cy5** per identificare le cellule della memoria centrale (cellule CCR7+) e della memoria effettrice (cellule CCR7-) tra i linfociti T helper e citotossici;

CD4-FITC/CD8-PE/CD95-TC per identificare i linfociti T di memoria, helper (CD4+CD95+) e citotossici (CD8+CD95+).

Al citofluorimetro la popolazione di linfociti T (già pura al 95% dopo la separazione magnetica) è stata ulteriormente separata da detriti e altri tipi cellulari eventualmente presenti attraverso una regione o “gate” elettronico, identificato tramite i parametri di “scatter” FSC e SSC (“farward” e “side scatter”) che suddividono le cellule rispettivamente in base alla dimensione e alla densità. Sono state acquisite 10,000 eventi per ogni campione all’interno del “gate”.

L’analisi delle sottopopolazioni linfocitarie, calcolate in base alla positività o negatività nei confronti delle diverse fluorescenze, è stata valutata con il programma PAINT A GATE[®] (Becton Dickinson). Questo programma permette di valutare contemporaneamente le tre fluorescenze attribuendo a ciascuna popolazione linfocitaria un diverso colore. I dati ottenuti relativi alle diverse sottopopolazioni linfocitarie identificate sono riportati come frequenze (percentuali).

3.2.6 Estrazione dell’RNA totale

L’estrazione dell’RNA totale è stata effettuata utilizzando l’RNeasy Mini Kit (Qiagen). Il protocollo ha previsto le seguenti fasi:

- scongelamento dei campioni a temperatura ambiente;
- aggiunta di 200µL di cloroformio,

- agitazione vigorosa dei campioni seguita da 3' di incubazione a temperatura ambiente,
- centrifugazione a 12000 g per 15' a 4°C,
- prelievo della fase acquosa e trasferimento in eppendorf sterile,
- aggiunta di 0.53 volumi di etanolo assoluto e agitazione del campione,
- trasferimento della fase acquosa/etanolo in colonna e centrifugazione a 15100 g per 1' a 4°C,
- lavaggio della colonna con 700µL di Buffer RW1 e centrifugazione a 8950 g per 1' a 4°C,
- lavaggio della colonna con 500µL di Buffer RPE e centrifuga a 8950 g per 1' a 4°C,
- lavaggio della colonna con 500µL di Buffer RPE e centrifugazione a 8950 g per 2' a 4°C,
- eluizione dell'RNA mediante aggiunta di 50µL di H₂O sterile alla colonna, incubazione per 2' a 4°C e centrifugazione a 15100 g per 1' a 4°C,

I campioni di RNA sono stati valutati per concentrazione e purezza e successivamente conservati a -80°C.

3.2.7 Quantificazione e purezza dell'RNA

La quantificazione dell'RNA è stata effettuata con lo spettrofotometro. Si misura l'Assorbanza (A) del campione diluito in acqua DEPC a due diverse lunghezze d'onda: 260 e 280 nm. La lettura a 260 nm mi consente di calcolare la quantità di RNA presente nel campione utilizzando l'equazione:

$$\text{conc. RNA} = A \times \text{fattore di diluizione} \times 40 \text{ (fattore di correzione per l'RNA)}$$

Il rapporto $A(260 \text{ nm}) / A(280 \text{ nm})$ è un indice di purezza del campione, valori compresi tra 1.8 e 2.0 indicano un buon grado di purezza.

I campioni sono stati valutati nuovamente prima del loro utilizzo analizzandoli con lo strumento Agilent Bioanalyser che consente di ottenere una quantificazione più precisa, condizione importante per poter applicare la tecnica dei microarrays.

3.2.8 Microarrays

3.2.8.1 Caratteristiche degli arrays

Tutti gli *arrays* utilizzati sono stati forniti dal gruppo Unilever Research di Bedford (UK) con il quale è stata avviata una collaborazione a partire dal 2003 nell'ambito del Progetto Europeo T-CIA (*T cell Immunity and Ageing*). Gli *arrays* contengono una vasta gamma di oligonucleotidi selezionati per specificità in grado di riconoscere selettivamente geni coinvolti in fenomeni quali l'invecchiamento, l'infiammazione, lo stress ossidativo, il riparo del DNA, la cancerogenesi, l'apoptosi e la regolazione del ciclo cellulare. Gli oligonucleotidi sono stati "spottati" utilizzando un Biorobotics MicroGrid Arrayer che utilizza una configurazione a 32-pin per imprimere una quantità definita di materiale su vetro. Ogni oligonucleotide è replicato su ciascun array per migliorare la potenza statistica della misura di ciascun gene. Inoltre, all'interno di ciascun array è stato incluso un set di 10 oligonucleotidi di controllo o standards (Stratagene) per testare la qualità dell'ibridazione, i controlli negativi e quelli contenenti i buffers, nonché quelli di intensità (oligonucleotidi premarcati con differenti quantità del fluorocromo Cy3) per definire i parametri di fissaggio iniziale. Le condizioni di spottaggio hanno previsto condizioni di temperatura (20°C) e di umidità (45%) costanti e le operazioni successive allo spotting hanno riguardato la marcatura dei campioni e la loro ibridazione sulla superficie del vetrino secondo le istruzioni fornite dal protocollo (Amersham).

Per ciascuna parte del progetto sono stati utilizzati *arrays* di capacità differente. Nel primo disegno sperimentale, volto alla valutazione della variabilità individuale, gli *arrays* contenevano circa 6500 oligonucleotidi: il numero limitato di geni è servito a mettere appunto la tecnica e ad ottimizzare le varie fasi del procedimento al fine di procedere alla valutazione dell'espressione genica in relazione all'età mediante l'utilizzo di *arrays* che potessero riconoscere un numero più elevato di geni. Infatti, in questo disegno sperimentale gli oligonucleotidi "spottati" sono stati circa 19,000. Nella terza parte del progetto, ossia nel confronto dei livelli di espressione in gemelli MZ,

sono stati utilizzati vetrini a “*whole genome*” (Affimetrix) contenenti circa 50,000 oligonucleotidi.

3.2.8.2 Retrotrascrizione e marcatura del cDNA

La retrotrascrizione dell'RNA a cDNA e la marcatura sono state effettuate utilizzando il Genisphere 3DNA labelling kit (Amersham) con l'eccezione che 6µg di RNA totale sono stati usati per ciascun canale di fluorescenza. L'approccio, riassunto in **figura 3**, consiste nell'inserimento, durante la retrotrascrizione, di primers dT modificati contenenti specifiche sequenze di cattura all'estremità 5' in grado di legare o il fluorocromo Cy3 o il fluorocromo Cy5. Questa procedura risulta in un processo di ibridazione a due step: quella iniziale del cDNA agli oligonucleotidi spottati sul vetrino, seguita da una seconda ibridazione dei dendrimeri (molecole contenenti una quantità definita di fluorocromo di Cy3 o Cy5) alle sequenze di cattura specifiche.

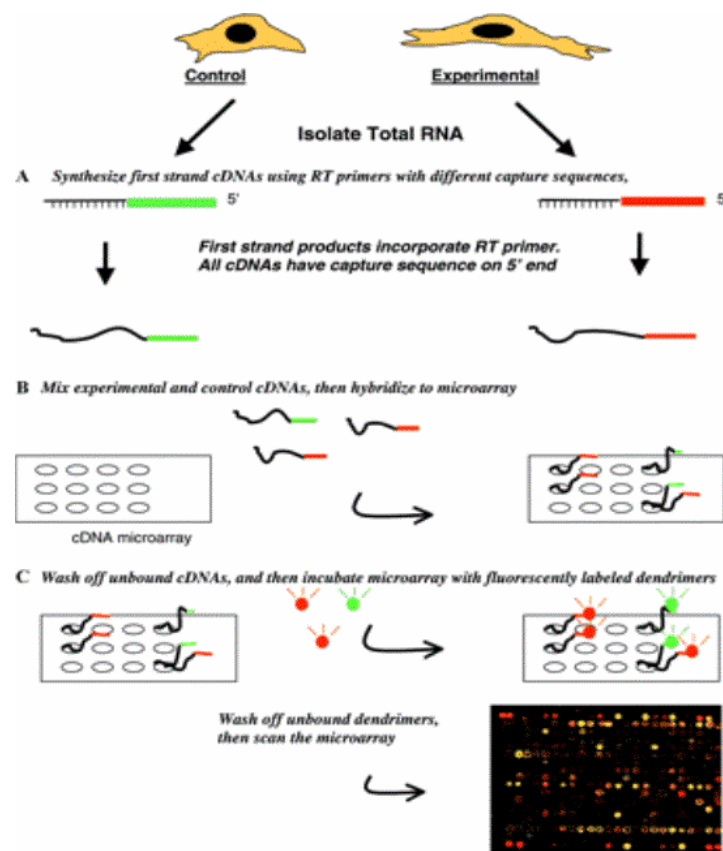


Figura 3. Metodo utilizzato per la marcatura (dendrimeri) e l'ibridazione del cDNA (target) su vetro. Ciascun campione è stato confrontato con un pool di cDNA di riferimento (Stratagene).

In alcuni casi, ove la quantità di RNA lo consentiva, è stato possibile eseguire il *dye-swap*, ossia l'inversione di marcatura tra il cDNA target e quello di riferimento (pool di cDNA, Stratagene). Tale condizione consente di verificare, mediante la sovrapposizione delle due immagini, l'assenza di errori causati dalla diversa incorporazione dei fluorocromi, in questo caso Cy3 e Cy5.

3.2.8.3 Ibridazione della sonda sul vetrino

L'ibridazione su vetro è stata ottimizzata utilizzando il protocollo della Lucidea SlidePro hybridisation (Amersham) che prevede la combinazione dei campioni da ibridare in una soluzione contenente formamide e destrano-solfato al 4% (peso/volume). Brevemente, la fase di ibridazione iniziale del cDNA su vetro è stata eseguita per 17h a 42°C in leggera agitazione, dopodiché è seguita una fase di lavaggio e una di asciugatura. La seconda fase di ibridazione (marcatura con dendrimeri) ha impiegato 4h a 50°C in leggera agitazione e riducendo la concentrazione del destrano-solfato al 2.5% (peso/volume).

I microarrays completati sono stati conservati al buio prima dello scanning.

3.2.8.4 Cattura dei dati ed elaborazione

La scansione dei vetrini è stata eseguita mediante l'utilizzo dello scanner GSI Luminomics 4000XL secondo le indicazioni del software (Scanarray versione 3.0). I due canali di fluorescenza, Cy3 (546) e Cy5 (646), sono stati analizzati separatamente utilizzando una potenza laser e parametri di settaggio ottimizzati in modo da ottenere un rapporto segnale:rumore elevato e valori finali di fluorescenza bilanciati. Le immagini per ciascun canale sono state memorizzate in formato Tiff e successivamente comparate (Silicon Genetics).

3.2.8.5 Normalizzazione dei dati e Analisi Statistica

Una prima analisi è stata effettuata utilizzando il software GeneSpring: dalla sovrapposizione delle immagini sono stati estratti i dati di fluorescenza, gli spots di controllo sono stati rimossi ed è stata applicata una prima normalizzazione dei dati utilizzando la funzione Loess. La procedura è stata eseguita due volte ove presente il dye-swap, in modo da eliminare un eventuale

errore dovuto ai canali presenti in GeneSpring. E' stata quindi estratta una lista di geni da cui sono stati esclusi i controlli, i geni privi di dye-swap valido, quelli con intensità di fluorescenza bassa e quelli di scarsa qualità. Su questi geni selezionati è stata condotta l'analisi statistica comparando i livelli di espressione genica tra soggetti diversi o tra tempi diversi dello stesso soggetto in base al disegno sperimentale. L'analisi statistica dei risultati è stata effettuata sia dall'Unilever Research (Colworth, UK) sia in collaborazione con il Prof. Gastone Castellani, il Dr. Daniel Remondini e il Dr. Mirko Francesconi del Centro Interdipartimentale "L.Galvani" (C.I.G.) dell'Università di Bologna. In dettaglio, l'analisi statistica nella prima parte (*dataset over-time*) del disegno sperimentale ha previsto:

- l'applicazione dell'**analisi dei Componenti Principali** (o PCA, Principle Component Analysis) per l'analisi della variabilità dell'espressione genica nel tempo. Tale metodo consente di definire quali sono gli andamenti principali dei livelli di espressione nel tempo, la percentuale dei geni (rispetto al totale) che segue un determinato andamento e la lista dei geni associata a ciascuna componente;
- l'applicazione del software Ingenuity (Ingenuity Systems, www.ingenuity.com) per l'**analisi dei pathways** di quei geni che oscillano maggiormente nel tempo (estratti con il metodo PCA);
- L'applicazione della statistica F e il calcolo del ratio della varianza per l'**identificazione dei geni con la maggiore variabilità tra gli individui**. Tale metodo si basa sulla divisione della varianza dei livelli di espressione tra gli individui per la varianza all'interno dei singoli individui (rif. Cheung *et al.*, *Nature Genetics*, 2003). Successivamente, i risultati emersi sono stati confrontati con quelli ottenuti dall'applicazione del test ANOVA al fine di confermare la prima analisi.

L'analisi statistica nella seconda parte del disegno sperimentale (*dataset time-series*) ha previsto:

- l'applicazione del **software Genespring** (Unilever) per comparare l'espressione genica tra la classe di giovane e quella dei soggetti di età più avanzata;

- la **Complex Network Analysis** (Università di Bologna) in grado di investigare gli andamenti in set di dati che comprendono vari punti temporali di una variabile. Tale metodo è stato utilizzato per definire l'effetto dell'età sui livelli di espressione genica nell'intera durata di vita; essa comprende:
 - il **cluster gerarchico** per la visualizzazione dei profili di espressione;
 - l'**analisi PCA** (Principle Component Analysis) per la classificazione dei livelli di espressione in gruppi che mostrano una similarità nell'andamento con l'avanzare dell'età;
 - il *database KEGG* per l'**analisi dei pathways** (www.genome.jp/kegg);
 - il **metodo SVD** (*Singular Value Decomposition*) per l'individuazione dei “modelli di andamento” principali applicata ai livelli di espressione genica;
 - i *databases Toucan e Jaspar* per l'**analisi dei fattori di trascrizione** di geni che condividono lo stesso andamento.

L'analisi dei dati nella terza ed ultima parte del disegno sperimentale (*dataset dei gemelli MZ*) ha previsto:

- l'applicazione del metodo della **correlazione** per definire l'eventuale divergenza dei profili di espressione dei due membri della coppia in relazione all'avanzare dell'età (Tan *et al.*, 2005);
- l'**analisi PCA** (Principle Component Analysis) per la classificazione dei livelli di espressione in gruppi che mostrano una similarità nell'andamento con l'avanzare dell'età;
- il **metodo SVD** (*Singular Value Decomposition*) per l'individuazione dei “modelli di andamento” principali applicata ai livelli di espressione genica.

3.2.9 Verifica dei dati di espressione di alcuni geni selezionati

Nonostante questa tecnica sia altamente processuale e a resa elevata, presenta dei limiti; infatti, è una procedura semi-quantitativa e non fornisce valori di espressione

assoluti. Ne deriva che vi è la necessità di validare i risultati con tecniche “a singolo gene” come la Real Time PCR o la qPCR (quantitative PCR). Data la scarsità dell’RNA totale di partenza è stato possibile validare solo alcuni geni risultati significativi nel secondo disegno sperimentale, in particolare quelli emersi dal confronto dei livelli di espressione tra soggetti giovani (classe A, 25-35 anni) e quelli anziani (classe D, over 70-80anni). Inoltre, per lo stesso motivo, è stato indispensabile unire i campioni individuali di RNA per classe di età. I geni analizzati mediante RT-PCR sono riportati nella seguente tabella:

<i>Codice GeneBank</i>	<i>Nome Comune</i>
M69238	ARNT
NM_003474	ADAM12
AA902333	PCD5
NM_006568	CGRRFD1
NM_006440	TXNRD2
NM_005359	SMAD4
NM_001299	CALPONIN 1
U13697	CASPASE 1
AF086366	SPINT 1
X99687	MCpGBP2
AJ250475	UCC1
NM_006290	TNFAIP3

3.2.9.1 Real Time PCR

Brevemente, 500ng di RNA totale sono stati utilizzati per la retrotrascrizione a cDNA utilizzando oligo(dT)20 primers come da protocollo (Invitrogen). I campioni sono stati successivamente amplificati mediante PCR (Applied Biosystem e Invitrogen) applicando le seguenti condizioni:

Temperatura (°Celsius)	Tempo
50.0	02:00
95.0	02:00
Ciclo:step 1 95.0	00:15

Ciclo:step 2 60.0	01:00
Ripeti ciclo (step 1 e 2): 45X	Estrazione dati

I dati sono stati estratti mediante il software Bio-rad I-Cycler e salvati in un file Excel, dopodichè sono stati calcolati i valori di delta-Ct per ciascun gene e per ognuna classe di età.

3.2.10 Verifica della zigosità dei gemelli MZ

La verifica della zigosità gemellare è stata effettuata mediante questionario telefonico ponendo separatamente ai due membri della coppia le seguenti domande:

1. ha lo stesso colore degli occhi del suo gemello?
2. ha lo stesso colore dei capelli del suo gemello?
3. quando eravate bambini venivate scambiati da genitori, parenti e conoscenti?

La risposta affermativa a tutte e tre le domande consente di classificare la coppia di gemelli come MZ al 95% di affidabilità. In caso contrario la coppia viene identificata come DZ.

4. RISULTATI

4.1 Verifica della purezza e della vitalità delle cellule T dopo la separazione cellulare

L'analisi di purezza delle cellule T separate è stata effettuata sommando le percentuali delle cellule positive al marker di espressione CD3 coniugato con FITC (FL1), mentre la somma delle cellule negative al PI (FL2) è servita alla valutazione delle cellule vitali. Di seguito viene riportato un'esempio di analisi di purezza e di vitalità effettuato sulle cellule T prima e dopo la separazione cellulare (**figura 4**).

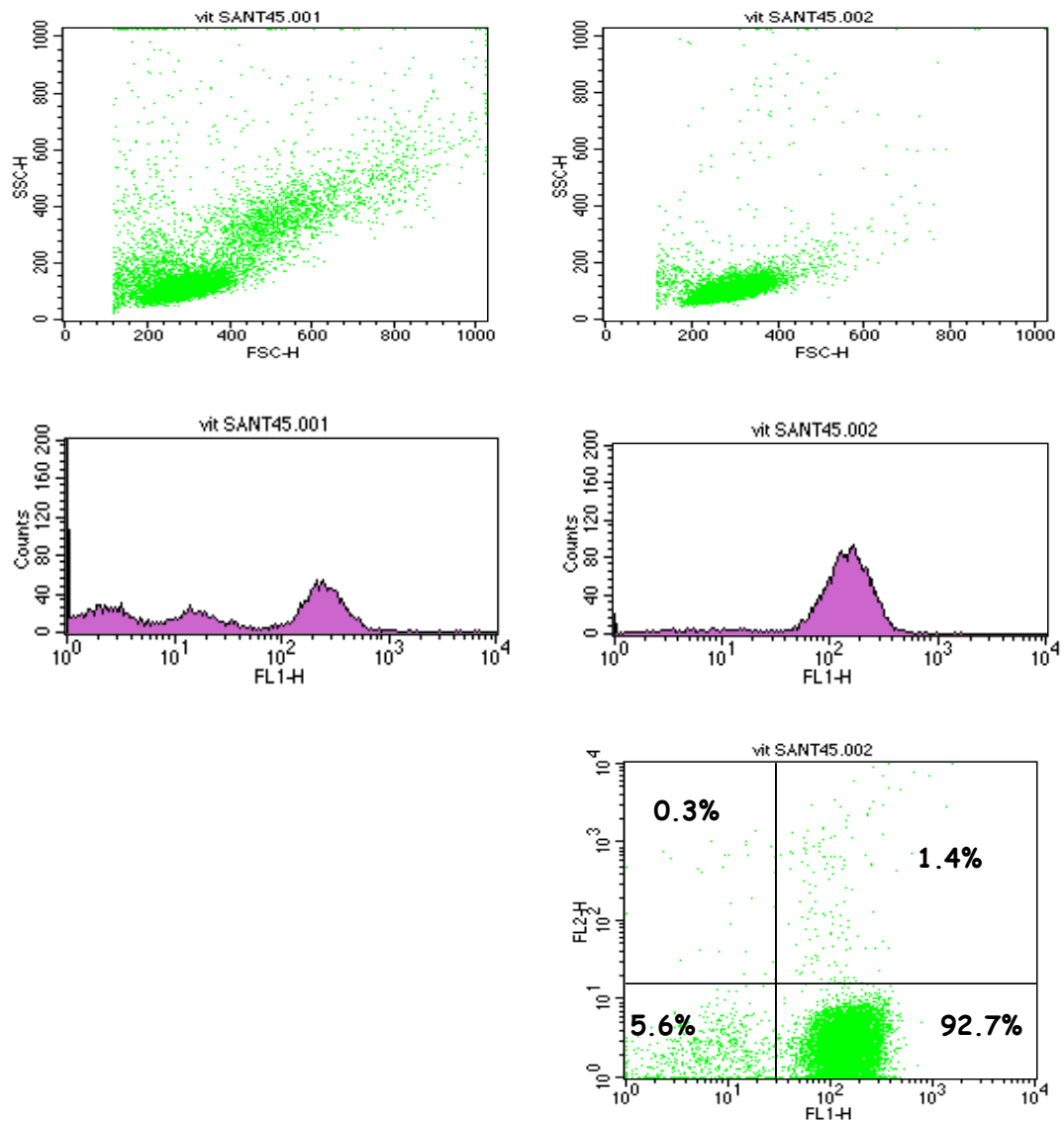


Figura 4. Esempio di analisi della purezza e della vitalità di linfociti T dopo separazione cellulare. Le immagini a sinistra mostrano le cellule non separate rappresentate in base ai loro parametri fisici (detriti, linfociti, monociti e granulociti), mentre a destra sono rappresentati i linfociti T separati. Dalla somma delle percentuali relative alle cellule esprimenti il marker CD3 (FL1) o negative al PI (FL2) si ricava rispettivamente la purezza e la vitalità delle cellule T (*Cell Quest Software, BD*).

I dati inerenti alle separazioni cellulari dei linfociti T mostrano nel complesso una percentuale di purezza superiore al 90%, mentre la percentuale di vitalità cellulare non è mai stata inferiore al 96%. L'ottenimento di una popolazione pura e vitale rappresenta una condizione fondamentale per proseguire con la valutazione dell'espressione genica in quanto l'eventuale presenza di altri tipi cellulari esprimenti (monociti, granulociti e/o linfociti B) potrebbe invalidare il risultato introducendo un errore dovuto all'espressione gene-specifica e non di queste cellule.

4.2 Analisi dell'espressione genica

4.2.1 Studio della variabilità dovuta ai ritmi circadiani

Lo studio della variabilità dovuta ai ritmi circadiani è stata effettuata mediante due metodi: il primo, analizzando la variabilità intra-individuale per ciascun soggetto e il secondo, controllando l'assenza di variabilità tra i due gruppi di soggetti prelevati in periodi diversi dell'anno. Nel primo metodo è stata effettuata la variabilità intra-individuale confrontando tra loro i livelli di espressione ottenuti dai singoli prelievi per ciascun soggetto. Per questo scopo è stata utilizzata l'analisi PCA di cui riportiamo un'esempio riferito ad uno dei soggetti studiati e prelevato per sei volte nell'arco di tempo di 18 giorni. Come si evince dalla **figura 4**, rappresentativa di tutti i soggetti, la maggior parte dei geni (circa il 92% in questo caso) tra quelli analizzati e inclusi nel componente principale non varia nel tempo in termini di espressione genica.

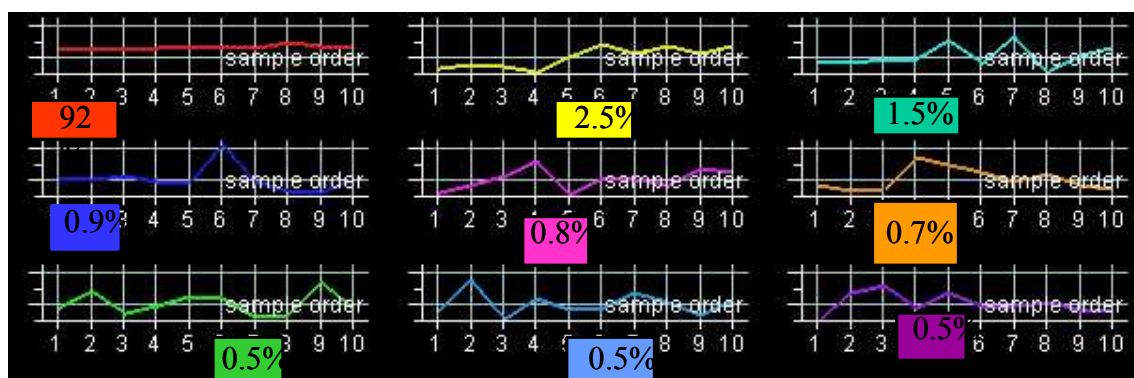


Figura 4. Esempio di analisi PCA (*Principle Component Analysis*, GeneSpring) applicata ai campioni ottenuti da un singolo donatore (età: 33; sesso: F). In ogni grafico è riportato l'andamento temporale di ciascun gruppo di geni identificato dal programma (componenti) e la relativa percentuale dei geni. Circa il 92% dei geni (Componente 1, linea rossa) non mostra una variazione significativa nei livelli di espressione nel tempo. Gli altri componenti, presi nel complesso, identificano quei geni che subiscono un'oscillazione per effetto dei ritmi circadiani (6%).

Considerando nel complesso tutti i donatori, emerge che circa il 94% dei geni non cambia espressione nel tempo e che solo un 6% di geni mostra un'oscillazione reale. Inoltre, dal confronto dei livelli di espressione dei due gruppi di soggetti (secondo metodo), risulta che non si verificano differenze di espressione in periodi diversi dell'anno (**figura 5**). Questi risultati offrono la dimostrazione che la maggior parte dei geni nel tempo non viene influenzata dai ritmi circadiani o da altri fattori temporali come ipotizzato inizialmente.

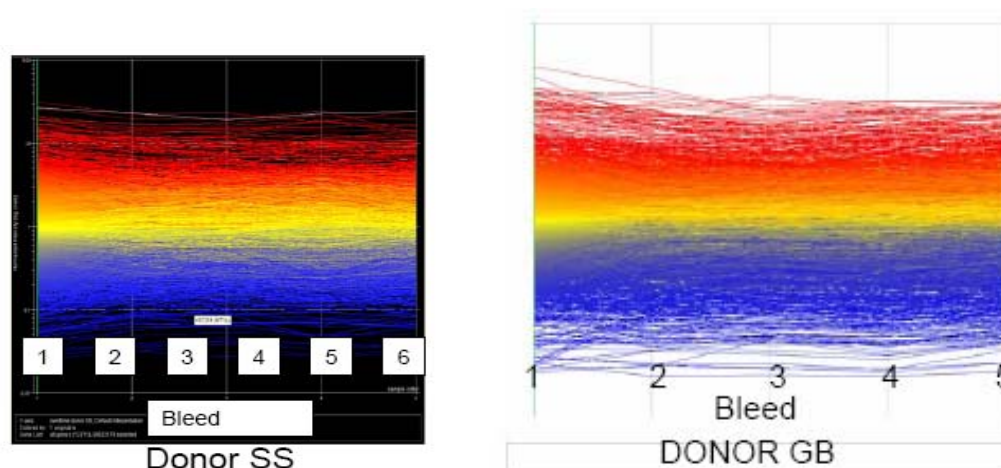


Figura 5. Esempio di espressione genica nel tempo in singoli donatori prelevati in stagioni diverse dell'anno (GeneSpring software). Donatore SS (età, 38; sesso, M; prelevato in inverno), donatore GB (età, 34; sesso, F; prelevata in estate-autunno).

E' importante verificare una stabilità nel tempo in termini di espressione per poter procedere nella valutazione di altre variabili come l'influenza dell'età, analizzata nella seconda parte del nostro disegno sperimentale.

I geni ottenuti dall'analisi PCA che variano di espressione nel tempo sono stati utilizzati per determinare quali classi funzionali di geni sono soggette alle oscillazioni temporali. Il software Ingenuity (Unilever) è stato applicato per individuare il raggruppamento dei geni in *clusters* di processi biologici basandosi sulle interazioni riportate in letteratura. I pathways funzionali, classificati in base alla loro importanza, sono riportati in **tabella 1**.

Network	Function	Score	Focus Genes
1	Cellular Growth and Proliferation; Carbohydrate Metabolism; Tissue Morphology	53	35
2	Cellular Growth and Proliferation; Cell Death; Organismal Survival	53	35
3	Lipid Metabolism; Molecular Transport; Small Molecule Biochemistry	22	21
4	Cell Signalling; Cancer; Cell Cycle	15	16
5	Inflammatory Disease; Cellular Movement; Hematological System Development and Function	13	15
6	RNA Damage and Repair; RNA Post-Transcriptional Modification; Gene Expression	13	15
7	Carbohydrate Metabolism; Cell Signalling; Energy Production	13	15
8	Cellular Development; Nervous System Development and Function; Carbohydrate Metabolism	12	14
9	Embryonic Development; Tissue Morphology, Ophthalmic Disease	12	14
10	Cancer; Skeletal Muscular Disorders; Cell Cycle	12	14
11	Lipid Metabolism; Small Molecule Biochemistry; Cancer	12	14
12	Cancer, Cellular Growth and Proliferation; Endocrine System Disorders	12	14
13	Inflammatory Disease; Immunological Disease; Endocrine System Disorders	11	13
14	Cancer, Cellular Growth and Proliferation; Endocrine System Disorders	8	11
15	Cell-To-Cell Signalling and Interaction, Cellular Assembly and Organisation; Cellular Movement	8	11
16	Cell Signalling; Cancer, Cell Death	7	10
17	Protein Trafficking; Cell Signalling, Cell Morphology	5	8

Tabella 1. Analisi dei pathways (Ingenuity software). Dei 6600 geni analizzati, 486 geni (circa il 6%) oscillano in maniera significativa nel tempo. La lista mostra la classificazione di questi geni in gruppi funzionali (*pathways*) rappresentati in ordine di importanza in base al punteggio (*score*) assegnato considerando il numero di geni significativi inclusi in ciascuno di essi (*Focus Genes*).

I geni che oscillano nel tempo appartengono ad una vasta varietà di processi cellulari la cui espressione può essere influenzata da molti fattori sia endogeni che esogeni. Inoltre, molti di questi pathways interagiscono tra loro indicando che vi è una stretta connessione tra i processi cellulari e che è possibile ridurre il numero delle classi funzionali generando dei *super-pathways*.

Nel complesso, questi dati dimostrano che una minoranza di geni in cellule T di sangue periferico ha un profilo di espressione che varia nel tempo e che questi geni svolgono un ruolo in processi interconnessi tra loro. Inoltre, data l'importanza nel considerare la fluttuazione dei livelli di trascrizione genica nel tempo quando vengono analizzati dati provenienti da microarrays, è stato anche dimostrato che la stabilità di espressione osservata determina una confidenza nell'applicazione di questa tecnica per la valutazione di altre variabili come l'età.

4.2.2 Analisi della variabilità inter-individuale

Dopo aver valutato che la maggior parte dei geni non cambia espressione per effetto del tempo, è stata presa in considerazione l'identificazione di una possibile “signature” genica che distinguesse i diversi donatori tra loro. Più in particolare è stata estratta una lista di quei geni che sembrano avere un ruolo nella caratterizzazione individuale. In **figura 6** viene riportata l'analisi effettuata in riferimento all'approccio riportato in Cheung *et al*, 2003.

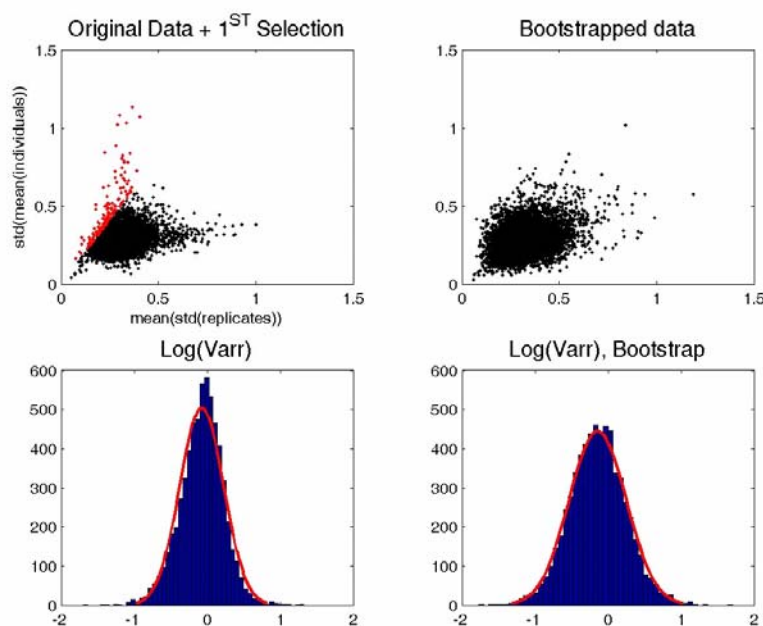


Figura 6. Analisi della variabilità inter-individuale. In alto, i livelli di espressione genica vengono visualizzati ponendo in ordinata la varianza tra le repliche (i prelievi ripetuti) e in ordinata la varianza tra gli individui. In basso, i livelli di espressione vengono riportati in forma normalizzata. Nei grafici a destra i dati sono stati randomizzati per eliminare l'effetto dovuto al caso. In rosso vengono selezionati i geni che variano in modo significativo tra gli individui ($p < 0.05$).

Nei grafici superiori è riportata, in ascissa, la varianza tra i prelievi effettuati da ciascun soggetto e, in ordinata, la varianza tra gli individui. Nel primo grafico di sinistra si osserva che la disposizione dei livelli di espressione tende a formare “due code”, una (in basso) che identifica la variabilità intra-individuale, e l'altra (in alto) che identifica i geni che variano tra gli individui. Questi ultimi sono stati selezionati (in rosso) ad un livello di stringenza dello 0.01 e riportati in **tabella 2** (pag. 62). Nel

grafico di destra i dati sono stati mescolati casualmente per assicurare che l'effetto osservato fosse quello derivante dalla variabilità intra ed inter- individuale e non quello dovuto al caso, fatto dimostrato dalla scomparsa delle “due code”.

In accordo con quanto riportato precedentemente, anche questo metodo ha dimostrato l'assenza di variabilità tra i prelievi effettuati da ogni singolo donatore, mentre, è stato possibile estrarre una lista di quei geni che sembrano caratterizzare ciascun individuo quasi a rappresentare una “signature” molecolare. Molti dei geni individuati svolgono un ruolo nel metabolismo e nella sintesi proteica (ATP5D, CPT1B, RRBP1, etc), altri sono coinvolti nella trasduzione del segnale (S100P/A8/A9, GPR56, etc) e solo alcuni hanno una funzione nel sistema immunitario (TNFSF3, IL-10, LTF, BPI e SCYA4).

	Homo sapiens ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, delta subunit (ATP5D), nuclear gene enco	
Hs.1384	Homo sapiens O-6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) mRNA	DNA repair [0006281]
Hs.197345	Homo sapiens thyroid autoantigen 70kD (Ku antigen) (C22P1) mRNA	double-strand break repair [0006302]
Hs.29331	Homo sapiens camitine palmitoyltransferase I, muscle (CPT1B), mRNA	fatty acid metabolism[0006631]
Hs.24194	Homo sapiens folate receptor 2 (fetal) (FOLR2), mRNA	folate transport [0015884]
Hs.83381	Homo sapiens guanine nucleotide binding protein 11 (GNGL1) mRNA	G-protein coupled receptor protein signaling pathway [0007186]
Hs.6527	Homo sapiens Gprotein-coupled receptor 56 (GPR56) mRNA	G-protein coupled receptor protein signaling pathway [0007186]
Hs.105938	Homo sapiens lactotransferrin (LTF) mRNA	humoral defense mechanism [0006959]
Hs.193717	Human interleukin 10 (IL10) mRNA, complete cds	immune response [0006955]
Hs.89535	Homo sapiens bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) mRNA	immune response [0006955]
Hs.75703	Homo sapiens small inducible cytokine A4 (homologous to mouse Mip-1b) (SCYA4) mRNA	immune response [0006955]
Hs.137583	Homo sapiens TNF superfamily, member 3 (LTB)-like (peptidoglycan recognition protein) (TNFSF3	immune response [0006955]
Hs.2582	Homo sapiens defensin, alpha 4, corticostatin (DEFA4) mRNA	nitrogen metabolism [0006807]
Hs.51120	Homo sapiens cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) mRNA	nitrogen metabolism [0006807]
Hs.98614	Homo sapiens ribosome binding protein 1 (dog 180kD homolog) (RRBP1), mRNA	protein biosynthesis [0006412]
Hs.2280	Homo sapiens ribophorin I (RPN1) mRNA	protein modification [0006464]
Hs.100764	Homo sapiens cathepsin G (CTSG) mRNA	proteolysis and peptidolysis [0006508]
Hs.111373	Homo sapiens KIAA0423 mRNA, partial cds	signal transduction [0007165]
Hs.100000	Homo sapiens S100 calcium-binding protein A8 (calgranulin A) (S100A8), mRNA	signal transduction [0007165]
Hs.112405	Homo sapiens S100 calcium-binding protein A9 (calgranulin B) (S100A9), mRNA	signal transduction [0007165]
Hs.2962	Homo sapiens S100 calcium-binding protein P (S100P), mRNA	signal transduction [0007165]
Hs.80358	Homo sapiens SMC (mouse) homolog, Y chromosome (SMCY), mRNA	transcription from Pol II promoter [0006366]
Hs.26232	Homo sapiens mannosidase, alpha, class 2C, member 1 (MAN2C1), mRNA	transcription from Pol II promoter [0006366]
Hs.114360	Homo sapiens transforming growth factor beta-stimulated protein TSC-22 (TSC22) mRNA	transcription regulation [0006355]
Hs.283108	Human gamma-globin mRNA, 3' end	transport [0006810]
Hs.305960	Homo sapiens hemoglobin, gamma A (HBG1), mRNA	transport [0006810]
Hs.75545	Homo sapiens interleukin 4 receptor (IL4R) mRNA	
Hs.76768	P4HA1 procollagen-proline, 2-oxoglutarate 4-dioxygenase (proline 4-hydroxylase), alpha polypeptide I	
Hs.51120	Homo sapiens cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) mRNA	
Hs.19413	Homo sapiens S100 calcium-binding protein A12 (calgranulin C) (S100A12), mRNA	
Hs.112405	Homo sapiens S100 calcium-binding protein A9 (calgranulin B) (S100A9), mRNA	
Hs.1378	Homo sapiens annexin A3 (ANXA3), mRNA	
Hs.374988	Homo sapiens FGF7 fibroblast growth factor 7 (keratinocyte growth factor)	
Hs.250	Homo sapiens xanthine dehydrogenase (XDH), mRNA	
Hs.301961	GSTM1 glutathione S-transferase M1	
Hs.272529	Homo sapiens glycosylphosphatidylinositol specific phospholipase D1 (GPLD1) mRNA	
Hs.283091	Homo sapiens found in inflammatory zone 3 (FIZZ3), mRNA	
Hs.75627	CD14 antigenCD14 antigenHomo sapiens CD14 antigen (CD14) mRNA	
Hs.297660	Homo sapiens TNF receptor-associated factor 3 (TRAF3) mRNA	
Hs.114676	Homo sapiens tumor necrosis factor receptor superfamily, member 11a, activator of NFkB (TNFRSF11A) mRNA	
Hs.21814	Homo sapiens class II cytokine receptor ZCYTOR7 (ZCYTOR7), mRNA	
Hs.158324	Homo sapiens chemokine (C-C motif) receptor 3 (CCR3) mRNA	
Hs.342	Homo sapiens protein kinase C, delta (PRKCD) mRNA	
Hs.26770	Homo sapiens fatty acid binding protein 7, brain (FABP7) mRNA	
Hs.10315	Homo sapiens solute carrier family 7 (cationic amino acid transporter, y+ system), member 6 (SLC7A6) mRNA	
Hs.151738	Homo sapiens matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kD gelatinase, 92kD type IV collagenase) (MMP9) mRNA	
Hs.456713	MPO;Myeloperoxidase	
Hs.193717	Human interleukin 10 (IL10) mRNA, complete cds	
Hs.178237	Homo sapiens tyrosine hydroxylase (TH) mRNA	
	Homo sapiens superoxide dismutase 1	
	Homo sapiens pyruvate dehydrogenase (lipoamide) beta (PDHB) mRNA	
	Homo sapiens ATP synthase	
	Homo sapiens phosphofructokinase	
	Homo sapiens S100 calcium-binding protein A8 (calgranulin A) (S100A8)	
	Homo sapiens secreted protein	
	Homo sapiens isocitrate dehydrogenase 3 (NAD+) gamma (IDH3G) mRNA	
	Homo sapiens DNA (cytosine-5)-methyltransferase 2 (DNMT2) mRNA	
	NDUFA10 NADH dehydrogenase (ubiquinone) 1 alpha subcomplex	
	Homo sapiens NADH dehydrogenase (ubiquinone) Fe-S protein 5 (15kD) (NADH-coenzyme Q reductase) (NDUF	
	Homo sapiens folypolyglutamate synthase (FPGS) mRNA	
	Homo sapiens putative allantoinase (LOC55821)	
	Homo sapiens mutL (E. coli) homolog 1 (colon cancer	
Hs.89463	Homo sapiens potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member 1 (KCNMA1) mRNA	
Hs.748	Homo sapiens heparin-binding growth factor receptor (LOC51033), mRNA	

4.2.3 Analisi immunofenotipica dei subsets linfocitari

Al fine di verificare che non vi fossero variazioni significative per effetto del tempo nelle sottopopolazioni linfocitarie abbiamo analizzato l'immunofenotipo di ciascun donatore ad ogni giorno di prelievo. Le sottopopolazioni linfocitarie osservate hanno riguardato *subsets* importanti per l'immunosenescenza, in particolare: linfociti T helper (CD4+), linfociti T citotossici (CD8+), linfociti T vergini e di memoria (centrale e periferica) per entrambe le sottopopolazioni CD4+ e CD8+.

I risultati, espressi in percentuale per ogni singola sottopopolazione, sono stati confrontati mediante il test statistico ANOVA ad una via. Due confronti sono stati applicati: il primo tra le sottopopolazioni dello stesso donatore osservate nel tempo, il secondo, confrontando i diversi donatori per ciascuna sottopopolazioni linfocitaria. Infatti, mentre il primo approccio consente di identificare le differenze significative per ciascuna popolazione linfocitaria nel tempo per lo stesso individuo, il secondo metodo permette di valutare le differenze significative per ciascuna popolazione tra individui diversi. I risultati di queste analisi mostrano che non c'è differenza tra le sottopopolazioni di linfociti T dello stesso donatore osservate nel tempo ($p \gg 0.01$), mentre risultati significativi sono stati rilevati confrontando i diversi donatori tra di loro ($p < 0.01$) come riportato in **tabella 3**.

<i>Sottopopolazioni linfociti T</i>	<i>P (tra individui)</i>	<i>P (nel tempo)</i>
Vergini CD4	1.22E-15	0.9989
Memoria centrale CD4	5.08E-12	0.9323
Memoria periferica CD4	9.29E-11	0.8619
Vergini CD8	1.10E-11	0.6579
Memoria centrale CD8	1.29E-08	0.7287
Memoria periferica CD8	1.11E-16	0.9991

Tabella 3. Analisi statistica effettuata mediante il test ANOVA ad una via (1-way ANalysis Of VAriance). Valori di P-value < 0.01 vengono considerati significativi.

Ciò suggerisce che ogni soggetto ha un proprio *pattern* di sottopopolazioni linfocitarie, probabilmente correlato all'età e allo stato di salute, e che tale *pattern* tende a non variare nel tempo.

4.3 Studio dell'espressione genica in relazione all'età

4.3.1 Validazione dei livelli di espressione con RT-PCR

La validazione dei risultati di espressione è stata possibile solo per alcuni geni data la ridotta quantità di RNA totale disponibile. Per lo stesso motivo è stato indispensabile effettuare un *pool* di RNA per classe e non è stato possibile indagare l'espressione nella classe di soggetti con età più avanzata. In **tabella 4** vengono riportati i geni validati e i rispettivi *fold changes* ottenuti con i due metodi. Come si può osservare, entrambe le tecniche hanno condotto a livelli di espressione che mostrano lo stesso andamento e quantificazioni relative simili.

GENBANK ACCESSION	COMMON NAME	ARRAY FOLD- CHANGE IN AGE	REAL TIME qRT-PCR FOLD- CHANGE
M69238	ARNT	4.489	2.25
NM_003474	ADAM12	2.454	3.21
AA902333	PCD5	2.207	3.12
NM_006568	CGRRFD1	2.174	3.45
NM_006440	TXNR2	2.048	1.55
NM_005359	SMAD	2.015	1.59
NM_001299	CALPONIN 1	2.01	2.83
U13697	CASPASE 1	0.478	0.80
AF086366	SPINT1	0.365	0.45
X99687	MCpGBP2	0.325	0.19
AJ250475	UCC1	0.301	0.65
NM_006290	TNFAIP3	0.2	0.31

Tabella 4. Lista dei geni validati con RT-PCR. La tabella evidenzia i fold changes ottenuti con le due tecniche.

4.3.2 Analisi dell'espressione genica

L'analisi dell'espressione genica in relazione all'età è stata condotta mediante l'applicazione di numerosi metodi statistici. Inizialmente, è stata applicata una seconda normalizzazione dei dati di espressione relativi alla classe E,

successivamente è stata estratta una lista di 13000 geni utilizzata per l'applicazione dei metodi statistici.

Normalizzazione dei dati e selezione dei geni

Al fine di rendere confrontabili i profili di espressione genica tra le diverse classi di età, i valori inerenti alla classe E sono stati normalizzati rispetto alle mediane delle classi A-B-C-D utilizzando la funzione LOESS. Questa ulteriore normalizzazione è stata condotta poiché dall'analisi effettuata con PCA (*Principal Component Analysis*) era emerso che solo la classe E (>90 anni di età) differiva dal resto del dataset. In seguito alla normalizzazione il dataset è apparso più omogeneo e per assicurare che questa seconda normalizzazione non abbia influenzato l'andamento generale dei profili in relazione all'età, si è proceduto al confronto degli "andamenti principali" (*eigenmodes*) post-normalizzazione con quelli ottenuti dal dataset dei gemelli MZ, paragonabile in quanto comprendente un range di età fra i 22 e i 98 anni. Dal confronto è emerso che i patterns di espressione genica in relazione all'età sono simili in entrambi i casi suggerendo che la normalizzazione della classe E non influenza i risultati ottenuti in questo studio.

Al dataset è stato applicato il Modello Lineare basato sul confronto tra la classe di soggetti di età più avanzata (E) e le altre classi di età: E-A, E-B, E-C, E-D. L'applicazione della statistica F e di un test post-hoc (HB) per la correzione dei dati, ha consentito di estrarre una lista di 1600 geni (**Allegato A**) che risultano essere influenzati dall'età in modo significativo ($p < 0.05$; Dataset 1). Un'ulteriore analisi è stata condotta aumentando il livello di stringenza ($p < 0.01$) per facilitare la comprensione dei patterns di espressione in relazione all'età. Da questa analisi è stata estratta una lista di 481 geni (Dataset 2).

E' possibile, indagare il ruolo di ognuno di loro, utilizzando il database Gene Ontology (GO) e raggruppare questi geni in grandi categorie funzionali. Da questa analisi è stato osservato che la maggior parte delle categorie coinvolte comprendono geni le cui attività si esplicano in meccanismi generali che sono alla base della funzionalità cellulare come (I) la trasduzione del segnale dal recettore al nucleo dove avviene la trascrizione, (II) i sistemi di trascrizione, trasduzione e degradazione delle proteine, (III) il metabolismo cellulare e (IV) la proliferazione e

i meccanismi di morte cellulare. Ciò fa presupporre come con l'invecchiamento si verifichino dei profondi cambiamenti a livello cellulare, una sorta di rimodellamento generale che ha origine nella cellula ma che comporta inevitabilmente un cambiamento a livello tissutale e dell'organismo *in toto*.

Tale rimodellamento acquista un significato crescente se consideriamo che la popolazione oggetto di questo studio è proprio quella dei linfociti T che, come largamente descritto in letteratura, subisce i cambiamenti più drastici con l'avanzare dell'età. Facendo un'analisi più dettagliata, andando ad indagare esclusivamente quelle categorie di geni che rivestono un ruolo importante nei linfociti T, emerge che ad essere alterate sono le categorie coinvolte nell'interazione citochina-recettore, nell'adesione e nella migrazione cellulare. Infatti, dato il ruolo fondamentale di queste cellule nell'immunità cellulo-mediata, queste tre funzioni rappresentano i meccanismi che sono alla base della corretta funzionalità delle cellule T. In particolare, molti dei geni che subiscono un oscillazione per effetto dell'età riguardano le molecole di espressione superficiali dei linfociti T (15 geni coinvolti) tra cui CD8A/B, CD44, CD36, CD40L, CD59 e CD69. Alcuni di questi geni aumentano in maniera lineare con l'età come il marker CD59 che legando il componente C9 impedendo la formazione del MAC del complemento. Altre molecole, invece, diminuiscono con l'avanzare dell'età, come le catene α e β del marker CD8, dato già noto in letteratura, e il marker CD44, coinvolto nell'adesione alle cellule endoteliali e alla matrice extracellulare nonché nell'aggregazione cellulare. Oltre alle modificazioni che avvengono all'espressione di proteine superficiali della cellula T, ci sono altri cambiamenti che riguardano la produzione di citochine/interleuchine e dei loro recettori. Sono infatti più di 30 i geni coinvolti in questi cambiamenti che riguardano molecole come le interleuchine (IL-1, 13, 24, 27, 32), alcune subunità di recettori delle IL (IL-12RB, IL-17RB, IL-2RA/G, IL-21RB e IL-13RA1/2) e diversi ligandi/recettori delle chemochine (CCR2, CCR5, CXCR7, CXCL14, CCL21 e CCL25). Senza dubbio, una delle vie di segnalazione maggiormente alterate con l'età è quella dell'IL-2, citochina che è nota essere il principale mediatore della proliferazione dei linfociti T (stimolazione autocrina) e che svolge un ruolo nella regolazione dell'immunità specifica. Tale molecola è prodotta principalmente dai

linfociti T con fenotipo CD4⁺ ed è in grado di legarsi al recettore IL-2R espresso sugli stessi linfociti T dando origine alla trasduzione del segnale attraverso la via Jak/STAT, utilizzata da diverse citochine, che determina nelle fasi finali la trascrizione di geni importanti nella regolazione della proliferazione, nell'apoptosi cellulare e nella produzione della stessa IL-2.

Dall'analisi dei geni coinvolti nella via di segnalazione di questa citochina, emerge che vi è una diminuzione, con l'età, della responsività dei linfociti T a questa via di segnalazione che determina una riduzione della proliferazione delle cellule T dovuta a meccanismi autocrini. Infatti, alcuni geni codificanti per due subunità del recettore dell'IL-2, RA e RG, hanno livelli di trascrizione che diminuiscono abbondantemente con l'avanzare dell'età, così come accade per l'espressione del gene ITK, una kinasi indotta dall'IL-2 che ha un ruolo nella trasduzione del segnale e di alcuni geni codificanti per altre proteine di segnalazione appartenenti alle famiglie Jak (Jak2 e 3) e STAT (STAT 1 e 4). In letteratura, diversi lavori hanno dimostrato una diminuzione di questa via di segnalazione nei linfociti T con l'avanzare dell'età (Bernstein and Murasko, 1998) ed altri, condotti su topi "knock-out" hanno evidenziato che alterazioni alle subunità α e γ del IL-2R determinano rispettivamente lo sviluppo di fenomeni autoimmuni e di un grave stato di immunodeficienza (Willerford *et al.*, 1995; Suzuki *et al.*, 1995). Inoltre, la diminuzione della produzione di IL-2 non ha effetto solo sui linfociti T in quanto questa molecola svolge anche un ruolo di mediatore paracrino, andando ad influenzare l'attività di altre cellule del SI come le cellule NK, mediando la proliferazione e potenziando la loro attività citolitica; le cellule B, dove agisce sia come fattore di crescita che come stimolo per la produzione di anticorpi e sui linfociti T attivati dall'antigene dove è capace di indurre la morte cellulare promuovendo l'apoptosi.

Data l'importanza che riveste questa molecola nella funzionalità delle cellule T è possibile ipotizzare che le modificazioni emerse dai nostri risultati, possano spiegare la diminuzione della proliferazione dei linfociti T e la compromissione delle funzioni mediate dalle cellule T che si verificano nell'invecchiamento.

Tra le altre modificazioni che emergono dall'analisi dei risultati vi è anche un'alterazione del *signalling* del recettore dei linfociti T (TCR), dato dimostrato da

numerosi studi in letteratura. Il segnale del TCR collega il riconoscimento dell'antigene alla risposta funzionale della cellula passando attraverso numerose molecole proteiche che interagiscono tra loro. Più in dettaglio, il legame del TCR e dei corecettori ai complessi MHC-peptide espressi sulle APC (cellule presentanti l'antigene) innesca una serie di segnali precoci, che si trasducono progressivamente nella fosforilazione della catena ζ , nel legame ed attivazione di ZAP-70, nella fosforilazione delle proteine adattatrici, e nell'attivazione di diversi enzimi cellulari. Nel complesso, i segnali trasmessi dal legame antigene/recettore attivano in maniera coordinata una serie di importanti vie biochimiche, quali la via della chinasi Ras-MAP e di quella ad essa collegata Ras-SAP, la via della protein-chinasi C (PKC) e la via della calcineurina. Gli enzimi attivati da ciascuna di queste vie inducono la generazione di fattori di trascrizione (NFAT5, NF-kB, AP-1) che stimolano l'espressione dei diversi geni coinvolti nella risposta dei linfociti T. Dai nostri risultati emerge che numerose proteine che partecipano alla via di segnalazione precoce del TCR e delle vie biochimiche attivate vengono alterate o subiscono oscillazioni con l'età. Tra i geni principali vi è LIME-1 che codifica per una proteina adattatrice transmembrana in grado di interagire con Lck, la cui attivazione determina la fosforilazione della catena ζ e ZAP-70, proteina chiave per il proseguimento nella segnalazione poichè codifica per una chinasi in grado di fosforilare numerosi substrati. Il livello di trascrizione di questi geni tende a diminuire drasticamente se paragoniamo i soggetti di età più avanzata con i soggetti più giovani. Tale evidenza, almeno per il gene ZAP-70, è stata descritta in molti studi che hanno preso in esame sia l'espressione che la sua attività di fosfochinasi (Whisler *et al.*, 1999; Fulop *et al.*, 1999; Chakravarti *et al.*, 2001) mentre non risulta ancora chiaro se, e in che modo LIME-1 subisce una modificazione per effetto dell'invecchiamento. Inoltre, numerosi altri geni mostrano livelli di trascrizione che variano con l'età come quelli di geni codificanti per enzimi appartenenti alla famiglia delle chinasi MAP (MAPK3K2, MAPK8IP1 e 2 e MAP6D1) e di alcuni tra i fattori di trascrizione peculiari delle cellule T quali NFAT5 e NF-kB. Altri geni che subiscono variazioni per effetto dell'età in termini di espressione genica sono invece coinvolti nella vie attivate successivamente, in particolare quella che segue all'attivazione della fosfolipasi C γ 1 (PLC γ 1). Questo

enzima, fosforilato da ZAP-70, viene attivato e idrolizza il PIP_2 (fosfatidilinositolo-difosfato) di membrana generando IP_3 (fosfatidilinositolo-trifosfato) e DAG (diacilglicerolo), che mediano rispettivamente l'aumento dei livelli citosolici di Ca^{2+} e l'attivazione dell'enzima PKC (protein chinasi C). L'avvio di questi due meccanismi determina a sua volta l'attivazione di diversi fattori di trascrizione. Tra i geni che mostrano livelli trascrizionali alterati vi sono quelli che codificano per alcune subunità della fosfolipasi C (PLCB1 e 2, PLCE1, PLCH1, PLCL2) e per quelle della proteina chinasi C (PRKACG, PRKCH, PRKCQ e PRKDC). Nel complesso, molti dei geni citati mostrano livelli di trascrizione più bassi con l'avanzare dell'età; ciò potrebbe rendere ragione della perdita di funzionalità che si verifica con l'età nelle cellule T. Inoltre, dato che la trasduzione del segnale dal TCR determina numerosi effetti tra cui l'aumento dei livelli citosolici di Ca^{2+} e l'entrata del Ca^{2+} dall'esterno, è possibile che, modificazioni di altri geni coinvolti nella regolazione dell'omeostasi del Ca^{2+} , siano la causa della diminuita responsività dei linfociti T invecchiati. Infatti, sono molti i geni che hanno un livello di espressione alterato per effetto dell'età, come ad esempio geni che codificano per canali del calcio (CACNA1C, CACNA1I, CACNG3), proteine che modulano il suo rilascio (CAMLG) o che semplicemente legano o trasportano il calcio (CABP5, CALB1 e 2). Con l'invecchiamento si potrebbe verificare una modificazione all'espressione di questi geni che, associata alla diminuzione della segnalazione del TCR con conseguente riduzione dei livelli citosolici di calcio, potrebbe determinare una diminuzione dell'attivazione di numerosi enzimi calcio-dipendenti, dimostrazione che con l'età i linfociti T subiscono una riduzione delle capacità funzionali. Dati simili sono stati evidenziati da Sulger *et al.* che nel 1999 riscontrarono, in esperimenti effettuati su linfociti e neuroni invecchiati, una diminuita risposta cellulare al calcio dovuta ad una riduzione dell'espressione di proteine leganti Ca^{2+} come la calbindina (Sulger *et al.*, 1999).

Analisi dei pathways

Per verificare l'analisi effettuata precedentemente (mediante GO) sullo studio delle caratteristiche dei geni che oscillano con l'avanzare dell'età, è stata eseguita

un'indagine più approfondita basata sull'individuazione di quelle classi funzionali (pathways) maggiormente coinvolte nell'invecchiamento. I geni risultati significativi sono stati inseriti nel database KEGG per la ricerca dei pathways ed un'analisi di significatività è stata condotta sulla base del rapporto dei geni significativi presenti in ciascun pathway utilizzando un test funzionale ipergeometrico. Tale metodo ci consente, non solo di raggruppare i geni in base alla loro funzione, ma di individuare quelle vie di segnalazione che ad oggi risultano essere ben definite in letteratura consentendoci anche di individuare geni con funzioni importanti che sembravano non particolarmente interessanti attraverso la semplice ricerca effettuata con GO. Le principali classi funzionali identificate dal Dataset 1 e dal Dataset 2 sono mostrate rispettivamente in **tabella 5** e **6**.

<i>Pathways</i>	<i>P-value</i>	<i>Geni</i>	<i>Geni Significativi</i>	<i>up/down</i>
Long-term depression	0.012858	76	15	1
PPAR signaling pathway	0.015865	70	14	1
Glutathione metabolism	0.016816	39	9	1
Glycan structures - biosynthesis 2	0.018709	62	1	-1
ECM-receptor interaction	0.020601	87	16	1
Small cell lung cancer	0.020601	87	16	1
SNARE interactions in vesicular transport	0.028283	36	0	-1
Glutamate metabolism	0.031604	30	7	1
T cell receptor signaling pathway	0.038957	93	16	1
Beta-Alanine metabolism	0.039984	25	6	1
Focal adhesion	0.040991	194	29	1
Jak-STAT signaling pathway	0.042025	153	24	1
Taurine and hypotaurine metabolism	0.042664	8	3	1

Tabella 5. Lista dei pathways principalmente coinvolti nell'invecchiamento (Dataset 1). In verde vengono riportati i pathways alterati con l'età, mentre in rosso sono evidenziati quelli che non vengono influenzati in modo significativo. Per ciascuna classe funzionale viene mostrato il numero di geni, quelli che oscillano in modo significativo e un indice di coinvolgimento nell'invecchiamento (1, influenza dell'età; -1, nessuna influenza).

<i>Pathways</i>	<i>P-value</i>	<i>Geni</i>		
		<i>Geni</i>	<i>Significativi</i>	<i>up/down</i>
Jak-STAT signaling pathway	0.001969845	153	13	1
Small cell lung cancer	0.009194476	87	8	1
Purine metabolism	0.009510008	144	0	-1
Cytokine-cytokine receptor interaction	0.019399122	258	16	1
Oxidative phosphorylation	0.022133227	127	0	-1
p53 signaling pathway	0.027718421	68	6	1
Complement and coagulation cascades	0.029532258	69	6	1
Inositol phosphate metabolism	0.031277047	52	5	1
Glycan structures - biosynthesis 1	0.033305949	115	0	-1
T cell receptor signaling pathway	0.038783921	93	7	1
Glutathione metabolism	0.042787167	39	4	1

Tabella 6. Lista dei pathways principalmente coinvolti nell'invecchiamento (Dataste 2). In verde vengono riportati i pathways alterati con l'età, mentre in rosso sono evidenziati quelli che non vengono influenzati in modo significativo. Per ciascuna classe funzionale viene mostrato il numero di geni, quelli che oscillano in modo significativo e un indice di coinvolgimento nell'invecchiamento (up/down: 1, influenza dell'età; -1, nessuna influenza).

I pathways evidenziati in verde indicano quelli che sono influenzati in modo significativo nell'invecchiamento (il numero dei geni significativi coinvolti in ciascun pathway è riportato in tabella), mentre quelli riportati in rosso rappresentano i pathways che non vengono significativamente alterati per effetto dell'età (il numero dei geni significativi coinvolti in ciascun pathway è inferiore rispetto a quello atteso).

I pathways maggiormente significativi non sono conservati nei due dataset riflettendo il fatto che funzioni biologiche diverse sono coinvolte a livelli differenti. Per esempio, come atteso, i geni che appaiono regolati in maniera significativa per effetto dell'età nelle cellule T (Dataset 2) prendono parte al sistema immunitario e alle sue risposte che sono ben descritte in letteratura come le interazioni citochina-recettore, il *signalling* del TCR e la via di segnalazione Jak-STAT.

Diversamente, oltre ai pathways specifici delle cellule T, il dataset 1 è più ampio e include geni selezionati sotto un livello di stringenza minore e mostra pathways più generici che non fanno riferimento esclusivamente al SI, ma descrivono una risposta più globale nell'invecchiamento.

Il database KEGG, oltre a ricercare le classi funzionali maggiormente alterate, consente anche di visualizzare i geni che fanno parte di ciascun pathway, mostrando le interazioni tra loro, la localizzazione (transmembrana, citoplasmatica o nucleare) e il loro grado di coinvolgimento. Di seguito viene riportato un esempio di pathway inerente la via di segnalazione del TCR (**figura 7**).

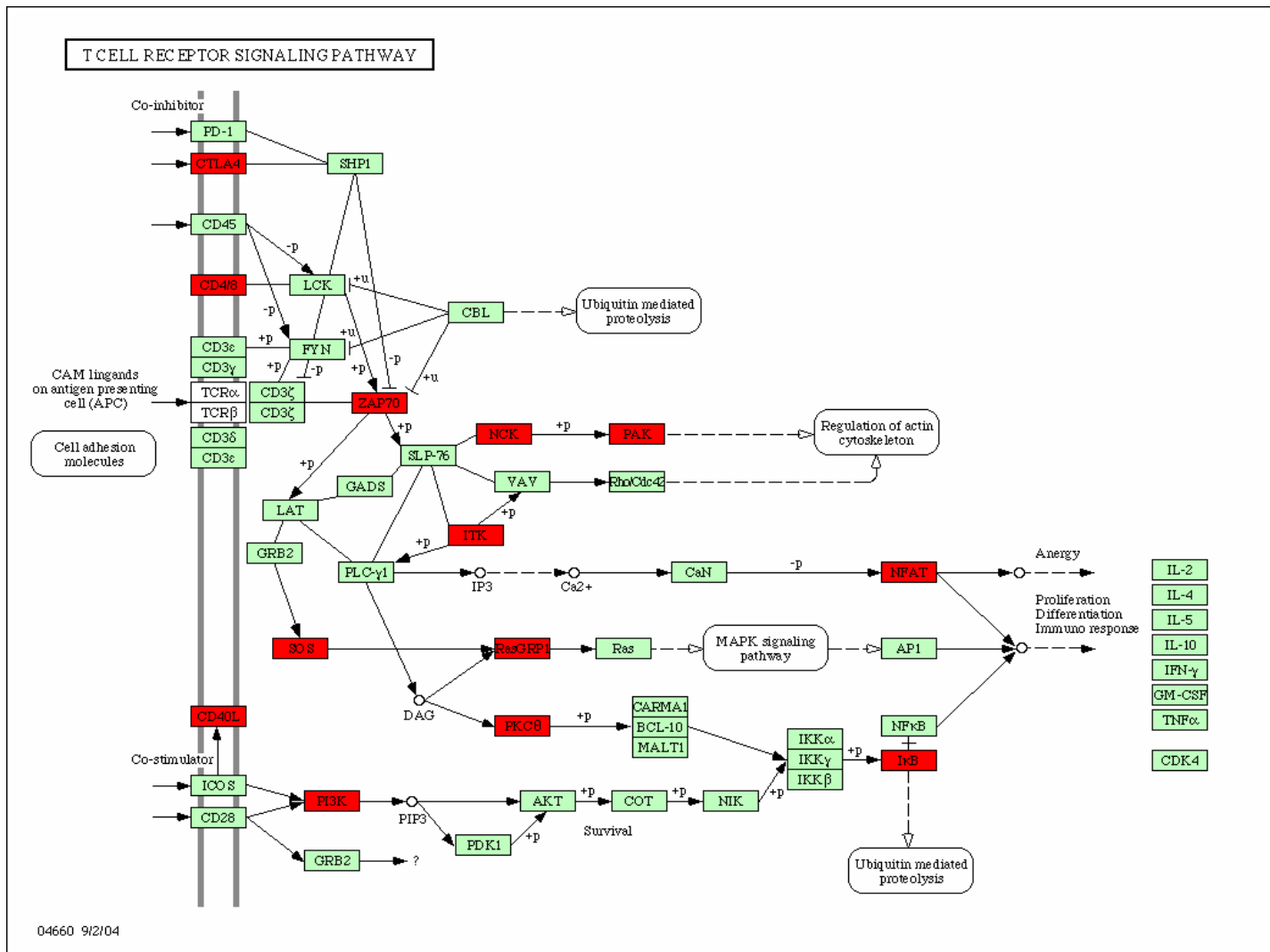


Figura 7. Pathway di segnalazione del recettore delle cellule T (TCR). In rosso sono evidenziati i geni che oscillano in modo significativo per effetto dell'età, mentre in verde vengono riportati i geni che non variano nell'invecchiamento.

Come descritto in Nacu *et al.* (2007), la visualizzazione dei pathways coinvolti in un fenomeno consente di ottenere maggiori informazioni rispetto alla semplice ricerca in GO. Infatti, come è possibile osservare dall'immagine, appare che l'età non ha effetto

solo sulla via di segnalazione del TCR, ma anche sulle vie che hanno origine dai recettori per le molecole costimolatorie. La prima via interessa il marker CD28, una proteina transmembrana che trasduce segnali complementari a quelli trasmessi dal complesso TCR per l'attivazione dei linfociti T vergini che iniziano così a proliferare e a differenziarsi. Tale molecola, che viene espressa costitutivamente su più del 90 % dei linfociti T CD4⁺ e su circa il 50% delle cellule T CD8⁺, è in grado di legare la molecola costimolatoria B7-1 (CD80) espressa sulle APC trasducendo, all'interno del linfocita T, dei segnali che inducono l'espressione di proteine ad azione anti-apoptotica, stimolano la produzione di fattori di crescita e di citochine e favoriscono la proliferazione e la differenziazione delle cellule T. L'altra via accessoria riguarda la molecola transmembrana CTLA-4 (o CD152), strutturalmente omologo a CD28, ma espressa esclusivamente su linfociti T CD4⁺ e CD8⁺ recentemente attivati. La sua funzione è quella di inibire l'attivazione dei linfociti T (modulatore negativo) contrastando i segnali trasmessi da CD28 e terminando la segnalazione.

Osservando la figura è evidente che le tre vie di segnalazione vengono alterate per effetto dell'età a diversi livelli: il primo, a livello dei markers transmembrana e di superficie da cui originano le segnalazioni (CD8A e B, CD40L, CTLA-4), il secondo, a livello delle proteine citoplasmatiche dove avviene l'amplificazione dei segnali (ZAP-70, SOS, PI3K, ITK, PAK, PKC δ) e il terzo, a livello dei fattori di trascrizione (NFAT e NF- κ B) a cui segue l'espressione proteica. La visualizzazione delle interazioni tra i geni e della loro localizzazione permette di verificare che molecole intracellulari come ZAP-70 e PI3K svolgono un ruolo chiave rispettivamente nel *signalling* del TCR e nella via costimolatoria mediata dal CD28. In generale, i nostri dati sui livelli di trascrizione di questi geni, mostrano una diminuzione della responsività dei linfociti T a queste vie di segnalazione. Infatti, la riduzione dei livelli di espressione inizia a partire dai markers di superficie come le molecole CD8 (catene α e β) e CD40L (CD154), quest'ultimo operante come mediatore delle funzioni effettrici delle cellule T *helper*, in quanto viene espressa nei linfociti T CD4⁺ attivati ed è in grado di legarsi al marker CD40 espresso sul linfociti B inducendoli a produrre anticorpi. Una riduzione drammatica del livello di trascrizione avviene anche per il gene CTLA-4 a partire dall'età di 70 anni; ciò potrebbe dar luogo, in soggetti di età avanzata, ad una difficoltà nell'inibire l'attivazione dei linfociti T e il successivo

blocco della risposta causando un'induzione prolungata della produzione di citochine pro-infiammatorie e della proliferazione cellulare. Dati in letteratura mostrano una up-regolazione di questo gene con l'invecchiamento in seguito a stimolazione cellulare (Wakikawa *et al.*, 1997; Leng *et al.*, 2002). Tale evidenza potrebbe rendere ragione dell'esistenza di un meccanismo compensatorio in soggetti di età avanzata volto a contrastare la difficoltà nel determinare lo spegnimento dell'attivazione cellulare. Oltre alle molecole transmembrana, anche alcuni geni che codificano per proteine citoplasmatiche mostrano livelli di espressione alterati con l'età; in particolare, la maggior parte di loro evidenziano livelli più bassi in soggetti di età avanzata rispetto ai soggetti giovani, pur non mostrando un andamento lineare considerando l'intera *lifespan*. Tra questi geni troviamo ZAP-70, PKC, ITK e alcuni geni che codificano per isoforme diverse di PI3K; essi diminuiscono complessivamente con l'avanzare dell'età, mentre altri quali PAK e SOS1 hanno un andamento altalenante considerando l'intera durata di vita. Infine, la riduzione dei livelli di trascrizione della Proteina chinasi C (PKC) e dei livelli citosolici di Ca^{2+} (risultato della compromissione di ITK e $PLC\gamma$) determinano rispettivamente la diminuzione dei livelli di NF- κ B e di NFAT, due regolatori fondamentali della trascrizione. NF- κ B ha un ruolo chiave in molte risposte immunologiche. Nella sua forma funzionale è un dimero composto da due subunità, mentre nella cellula quiescente i dimeri sono presenti in forma inattiva nel citoplasma, legati ad una o più proteine inibitrici chiamate inibitori di κ B (I κ B). L'attivazione di NF- κ B è innescata dalla degradazione di I κ B, a sua volta avviata dalla traduzione del segnale costimolatorio (CD28). I meccanismi attraverso cui questo processo si verifica non sono conosciuti in dettaglio, ma sembra che un ruolo molto importante venga svolto dalle chinasi di I κ B (IKK) che iper-fosforilano I κ B determinando il suo distacco da NF- κ B che può a sua volta traslocare nel nucleo e indurre la trascrizione di geni codificanti per citochine (IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ , TNF- α) e di proteine che regolano il ciclo cellulare e promuovono la proliferazione (cdk4). Dai nostri risultati emerge che sia il gene IKBKE codificante per la proteina IKK, sia il gene NFKBIA esprimente I κ B, sono influenzati dall'età, in particolare il primo, che mostra una diminuzione elevata del livello di trascrizione in soggetti di età avanzata. La diminuzione della produzione di IKK potrebbe causare una riduzione della fosforilazione di I κ B e della sua degradazione; in questo modo una minore quantità di

NF- κ B sarebbe disponibile per la trascrizione genica. Questo meccanismo, che determina una riduzione della produzione della citochina autocrina IL-2, potrebbe essere la causa della compromissione che si verifica con l'invecchiamento nella via di segnalazione dell'IL2R e che è stata precedentemente descritta.

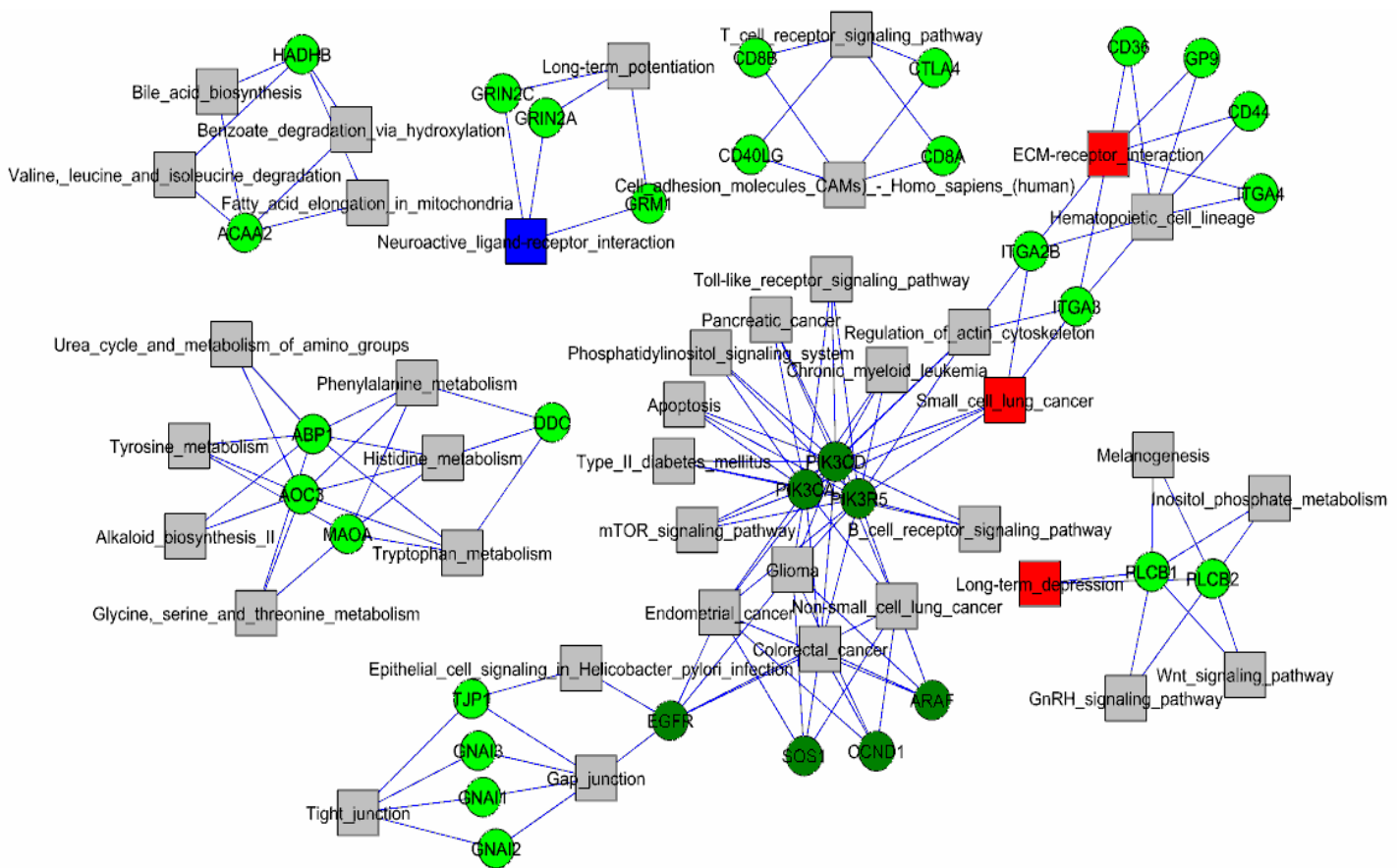
Diverso è invece il meccanismo che porta all'attivazione del fattore di trascrizione NFAT anch'esso in grado di indurre la produzione di citochine e di molecole anti-apoptotiche. La sua regolazione implica la rimozione di un gruppo fosfato da una catena laterale di un aminoacido, che porta all'esposizione di una sequenza proteica necessaria affinché NFAT entri nel nucleo. La fosfatasi che media tale reazione è la calcineurina che viene attivata nei linfociti T in seguito all'aumento dei livelli di calcio citosolico derivanti da riconoscimento antigenico. I nostri dati mostrano complessivamente una riduzione dei livelli intracellulari di calcio che potrebbe causare una diminuita attivazione di NFAT e della trascrizione dei suoi geni *downstream*. Infine, dati recenti, hanno dimostrato il ruolo di NFAT nella regolazione dell'espressione di CTLA-4 (Gibson *et al.*, 2007); questo dato potrebbe giustificare la riduzione di espressione di CTLA-4 osservata con l'avanzare dell'età.

Analisi dei Networks

Un'analisi ancora più dettagliata è stata condotta mediante l'inserimento delle liste dei geni e dei pathways ottenuti dalle analisi precedenti in un software in grado di creare *networks* (Ingenuity software). Questo metodo ha consentito di individuare le relazioni gene-gene e gene-pathway che risultano essere alterate per effetto dell'età. L'analisi *network* è stata applicata alle liste dei geni presenti nel Dataset 1 (**figura 8a**) e nel Dataset 2 (**figura 8b**) secondo il metodo descritto in Francesconi *et al.* (2008). Nelle figure, i quadrati rappresentano i pathways, mentre i cerchi identificano i geni. Il colore rosso evidenzia un coinvolgimento significativo, al contrario, il colore blu implica l'assenza di un coinvolgimento. Il grado di colore (dal colore più scuro ad un colore più chiaro) riflette il grado decrescente di significatività statistica proprio di quel gene o pathway. Come si può osservare, le immagini costruite dal software per i due dataset appaiono molto simili tra loro, infatti, in entrambe è presente un *network* principale in cui i nodi centrali sono rappresentati dai geni codificanti per le due isoforme di PI3K maggiormente espresse nei linfociti T: PI3K δ e PI3K γ . In dettaglio, i

due geni che oscillano con l'età (PIK3CD e PIK3R5) esprimono rispettivamente la subunità catalitica p110 di PI3K δ e la subunità regolatoria p101 di PI3K γ . Le fosfoinositide 3-chinasi (PI3K) rappresentano una famiglia conservata di enzimi in grado di trasdurre il segnale. Questi enzimi modulano diverse vie di segnalazione e sono deputate alla produzione di secondi messaggeri di natura lipidica che regolano una enorme varietà di funzioni, molte delle quali si esplicano nel SI. Infatti, l'attivazione di questi enzimi avviene attraverso i recettori che legano antigeni, citochine, molecole costimolatorie e chemotattiche e immunoglobuline; la via attivata regola successivamente la proliferazione, la sopravvivenza, il differenziamento, la chemotassi, la fagocitosi e la degranulazione delle cellule del SI. Il ruolo che questa famiglia assume nella migrazione e nella proliferazione cellulare, ha fatto presupporre il suo coinvolgimento nella cancerogenesi; ipotesi validata da numerosi lavori in cui è stata trovata un'associazione di alcune isoforme di PI3K con diversi tipi di cancro (endometrio, colon-retto, pancreas, prostata, melanomi) e con la leucemia mieloide cronica. Inoltre, dati recenti, hanno dimostrato il ruolo dell'isoforma PI3K γ nell'insorgenza di processi infiammatori e allergici (Voigt *et al.*, 2005). L'importanza che le due isoforme principali (δ e γ) rivestono nel sistema immunitario, è dovuta essenzialmente alla loro capacità nel mediare segnali provenienti rispettivamente dall'attivazione di recettori tirosino-chinasici (TCR, TNF-R, recettori delle citochine) o accoppiati a proteine G, gestendo, in questo modo, la maggior parte delle vie di segnalazione cellulari. Diversi sono gli studi effettuati nel topo e basati sull'alterazione delle isoforme PI3K δ e PI3K γ e sugli effetti derivanti. Swat *et al.* (2006) dimostrarono che topi deficienti per la subunità regolatoria p110 γ esibivano una riduzione nella taglia del timo, evidenza che tale subunità ha un ruolo nella proliferazione e nel differenziamento dei linfociti T. Reif *et al.* (2004), eseguendo esperimenti di delezione e inattivazione funzionale di questa subunità, trovarono che anche la migrazione macrofagica e dei neutrofili, la degranulazione delle cellule *mast cells* e lo sviluppo dei linfociti venivano compromessi. Altri lavori, inerenti la subunità catalitica p110 δ mostrarono la compromissione della chemotassi nei neutrofili e la compromissione dell'attivazione e dello sviluppo dei linfociti B. Recentemente è stata anche ipotizzato un possibile controllo di p110 δ nel differenziamento dei linfociti T in Th1 o Th2, nella secrezione delle citochine e nelle funzioni esercitate dai linfociti Treg

(CD4+CD25+Foxp3+) (Hong *et al.*, 2007). Nel complesso, l'alterazione che osserviamo nei livelli di trascrizione di queste subunità per effetto dell'età, potrebbero rendere ragione della compromissione funzionale a cui la popolazione dei linfociti T va incontro con l'invecchiamento.



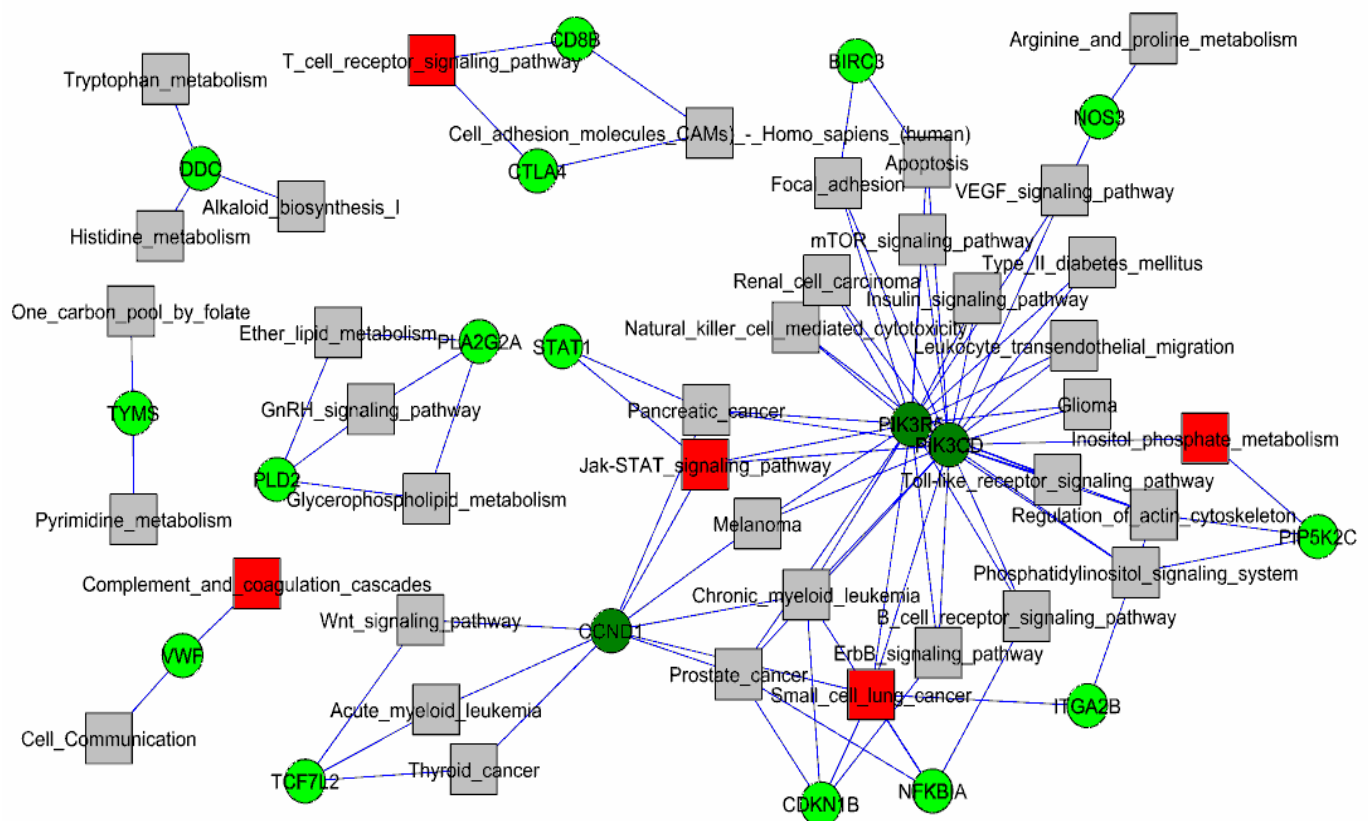


Figura 8 (a e b). Rappresentazione Network dei geni e dei pathways principalmente alterati per effetto dell'età (a, Dataset 1; b, Dataset 2). Le analisi sono state effettuate come in [Francesconi_M et al, BMC Bioinformatics 2008, *in press*] Quadrati: pathways; Cerchi: geni. Quadrati di colore Rosso: pathways significativi influenzati dall'età; Quadrati di colore Blu: pathways significativi non influenzati dall'età; Quadrati di colore Grigio: pathways non significativi. Cerchi di colore Verde: geni significativi influenzati dall'età; il tono di verde (da chiaro a scuro) riflette la significatività del gene.

Clustering e analisi SVD (Singular Value Decomposition)

Altri metodi sono stati applicati ai dataset di geni emersi dalle analisi precedenti (dataset 1, 1600 geni; dataset 2, 481 geni). Essi sono stati analizzati mediante clustering gerarchico utilizzando la correlazione come misura di distanza e l'opzione di *linkage* completa per la ricostruzione del dendrogramma, mostrato in **figura 9a** e in **figura 9b** rispettivamente. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la somiglianza dei profili di espressione tra i singoli donatori. I risultati emersi per i due dataset sono molto simili pertanto verranno trattati insieme.

Come si può osservare dalle immagini, il *clustering* dei campioni riflette esattamente la struttura delle classi di età (A-E) tanto che è possibile discriminare i campioni in

relazione all'età individuale. Inoltre, dalle analisi emergono due gruppi di profili di espressione: il primo, composto dalle classi A-B-E e il secondo dalle classi di età C-D. E' interessante notare come i profili di espressione del gruppo E di individui sia più simile ai gruppi composti da soggetti giovani (A-B) piuttosto che a quelli C e D (da 55 a 80 anni).

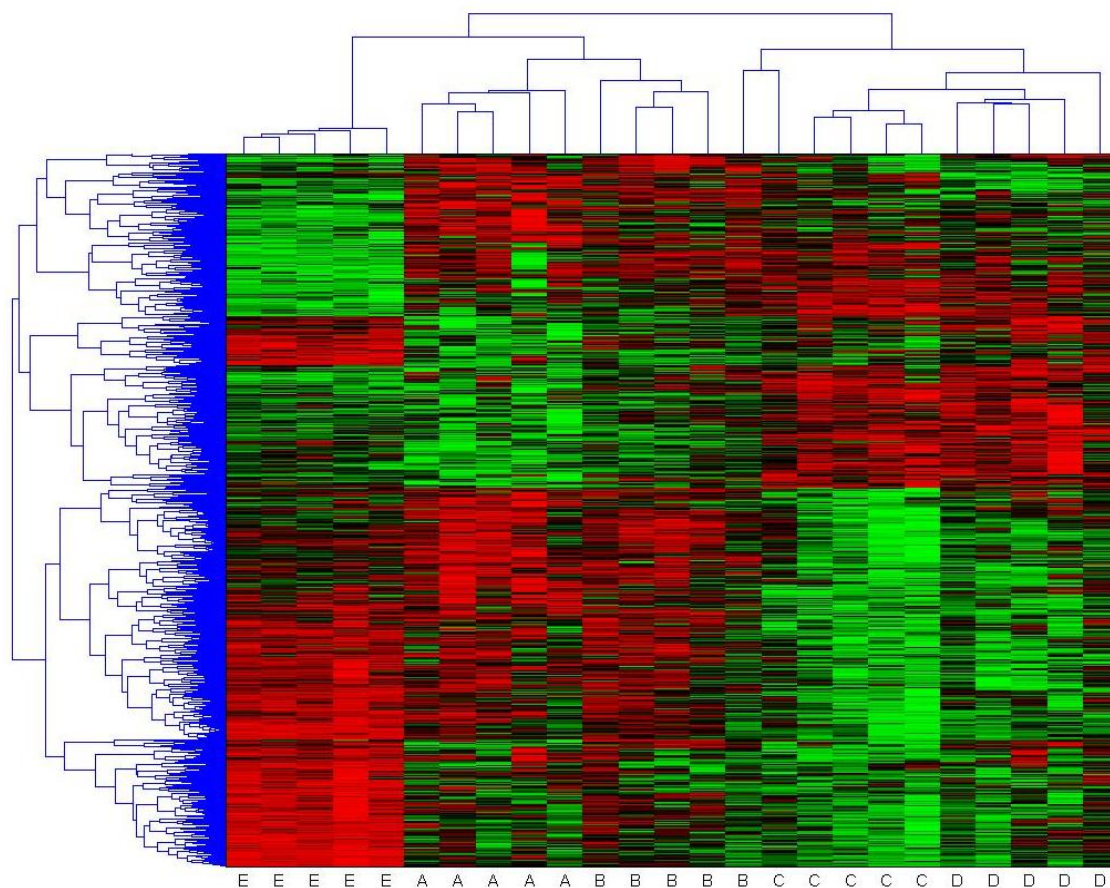


Figure 9a. Clustering gerarchico applicato al Dataset 1 (1600 geni).Viene visualizzata l'espressione di ciascun gene nei diversi soggetti presi singolarmente (riga, gene; colonna; soggetto identificato per classe A, B, C, D e E). I soggetti vengono allineati in base alla similarità dei loro profili di espressione.

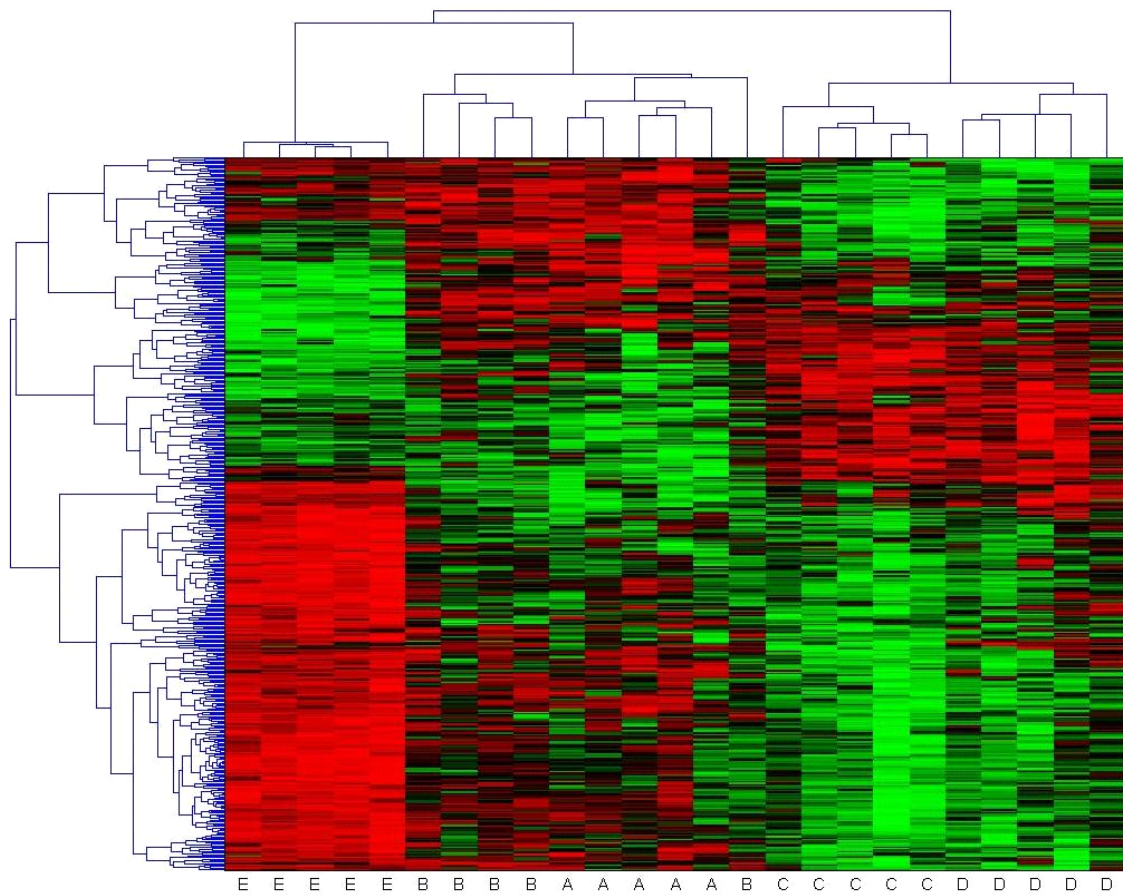


Figura 9b. Clustering gerarchico applicato al Dataset 2 (481 geni). Viene visualizzata l'espressione di ciascun gene nei diversi soggetti presi singolarmente (riga, gene; colonna; soggetto identificato per classe A, B, C, D e E). I soggetti vengono allineati in base alla similarità dei loro profili di espressione.

Per verificare la consistenza del dato abbiamo provato ad applicare lo stesso tipo di analisi ai primi 50 geni risultati significativi in relazione all'età e riportati in tabella nella pagina seguente. Ciò che è emerso (**figura 10**) è che, anche in questa rappresentazione più selettiva, la struttura del *heat map* appare molto simile a quella riportata precedentemente in figura 1 (a e b) e inerente all'intero set di geni significativi. Il clustering mostra tre “macro-gruppi”: (1) A-B, (2) C-D e (3) E. Anche in questo caso, i geni inclusi nel cluster C-D sono differenzialmente espressi se comparati a quelli della classe E.

GenBank.Acc.	Gene	EntrezGene	Description	F	adj. P. Val
AL136131		NA		110.42	1.58E-11
NM_001885	CRYAB	1410	Crystallin, alpha B	66.09	3.24E-09
J02639	SERPINA5	5104	Serpin peptidase inhibitor, clade A (alpha-1 antiproteinase, antitrypsin), member 5	53.87	2.21E-08
NM_005192	CDKN3	1033	Cyclin-dependent kinase inhibitor 3 (CDK2-associated dual specificity phosphatase)	52.29	2.31E-08
AF171055	TXNRD3	114112	Thioredoxin reductase 3	39.44	4.12E-07
NM_018208	ETNK2	55224	Ethanolamine kinase 2	36.42	8.06E-07
NM_004102	FABP3	2170	Fatty acid binding protein 3, muscle and heart (mammary-derived growth inhibitor)	33.31	1.57E-06
AK026447	FAM111A	63901	Family with sequence similarity 111, member A	33.02	1.57E-06
NM_004929	CALB1	793	Calbindin 1, 28kDa	32.90	1.57E-06
AB056722	APCDD1	147495	Adenomatosis polyposis coli down-regulated 1	32.00	1.89E-06
N54821	IL2RG	3561	Interleukin 2 receptor, gamma (severe combined immunodeficiency)	31.17	2.08E-06
J02938	LDHA	3939	Lactate dehydrogenase A	31.15	2.08E-06
BE082230	C22orf30	253143	Chromosome 22 open reading frame 30	30.51	2.38E-06
NM_017594	DIRAS2	54769	DIRAS family, GTP-binding RAS-like 2	29.28	3.38E-06
NM_004887	CXCL14	9547	Chemokine (C-X-C motif) ligand 14	28.41	4.30E-06
NM_004931	CD8B	926	CD8b molecule	27.63	5.26E-06
AK026628	LEMD1	93273	LEM domain containing 1	27.51	5.26E-06
AL133037		NA		26.40	7.52E-06
NM_000304	PMP22	5376	Peripheral myelin protein 22	26.01	8.27E-06
NM_006744	RBP4	5950	Retinol binding protein 4, plasma	25.83	8.41E-06
M26576		NA		25.44	9.33E-06
AB033037	KIAA1211	57482	KIAA1211 protein	24.62	1.24E-05
NM_006262	PRPH	5630	Peripherin	24.48	1.25E-05
AB033109	CPAMD8	27151	C3 and PZP-like, alpha-2-macroglobulin domain containing 8	24.05	1.38E-05
NM_001179	ART3	419	ADP-ribosyltransferase 3	24.03	1.38E-05
NM_000552	VWF	7450	Von Willebrand factor	23.84	1.43E-05
NM_014841	SNAP91	9892	Synaptosomal-associated protein, 91kDa homolog (mouse)	23.69	1.47E-05
NM_000428	LTBP2	4053	Latent transforming growth factor beta binding protein 2	23.44	1.57E-05
AB040903	RCC2	55920	Regulator of chromosome condensation 2	23.32	1.60E-05
NM_020140	ANKS1B	56899	Ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing 1B	23.14	1.66E-05
NM_002385	MBP	4155	Myelin basic protein	22.95	1.74E-05
NM_001165	BIRC3	330	Baculoviral IAP repeat-containing 3	22.61	1.95E-05
U79245	SLC12A5	57468	Solute carrier family 12, (potassium-chloride transporter) member 5	22.52	1.97E-05
NM_000846	GSTA2	2939	Glutathione S-transferase A2	22.34	2.07E-05
AK057418	MS4A7	58475	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 7	22.19	2.14E-05
AB013103	MS4A5	64232	Membrane-spanning 4-domains, subfamily A, member 5	21.16	3.28E-05
NM_004968	ICA1	3382	Islet cell autoantigen 1, 69kDa	20.84	3.69E-05
NM_020149	MEIS2	4212	Meis1, myeloid ecotropic viral integration site 1 homolog 2 (mouse)	20.63	3.97E-05
AI922341	CCL21	6366	Chemokine (C-C motif) ligand 21	20.30	4.49E-05
NM_002892	ARID4A	5926	AT rich interactive domain 4A (RBP1-like)	20.19	4.61E-05
AB029015	PLCL2	23228	Phospholipase C-like 2	20.13	4.62E-05
AJ404615	FN3K	64122	Fructosamine 3 kinase	20.05	4.70E-05
NM_005630	SLCO2A1	6578	Solute carrier organic anion transporter family, member 2A1	19.53	5.86E-05
AF302109	WFDC1	58189	WAP four-disulfide core domain 1	19.17	6.82E-05
NM_001244	TNFSF8	944	Tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 8	19.01	7.21E-05
NM_004137	KCNMB1	3779	Potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, beta member 1	18.94	7.28E-05
NM_004244	CD163	9332	CD163 molecule	18.78	7.70E-05
NM_001056	SULT1C1	6819	Sulfotransferase family, cytosolic, 1C, member 1	18.74	7.72E-05
NM_002143	HPCA	3208	Hippocalcin	18.55	8.30E-05
NM_007177	FAM107A	11170	Family with sequence similarity 107, member A	18.50	8.33E-05

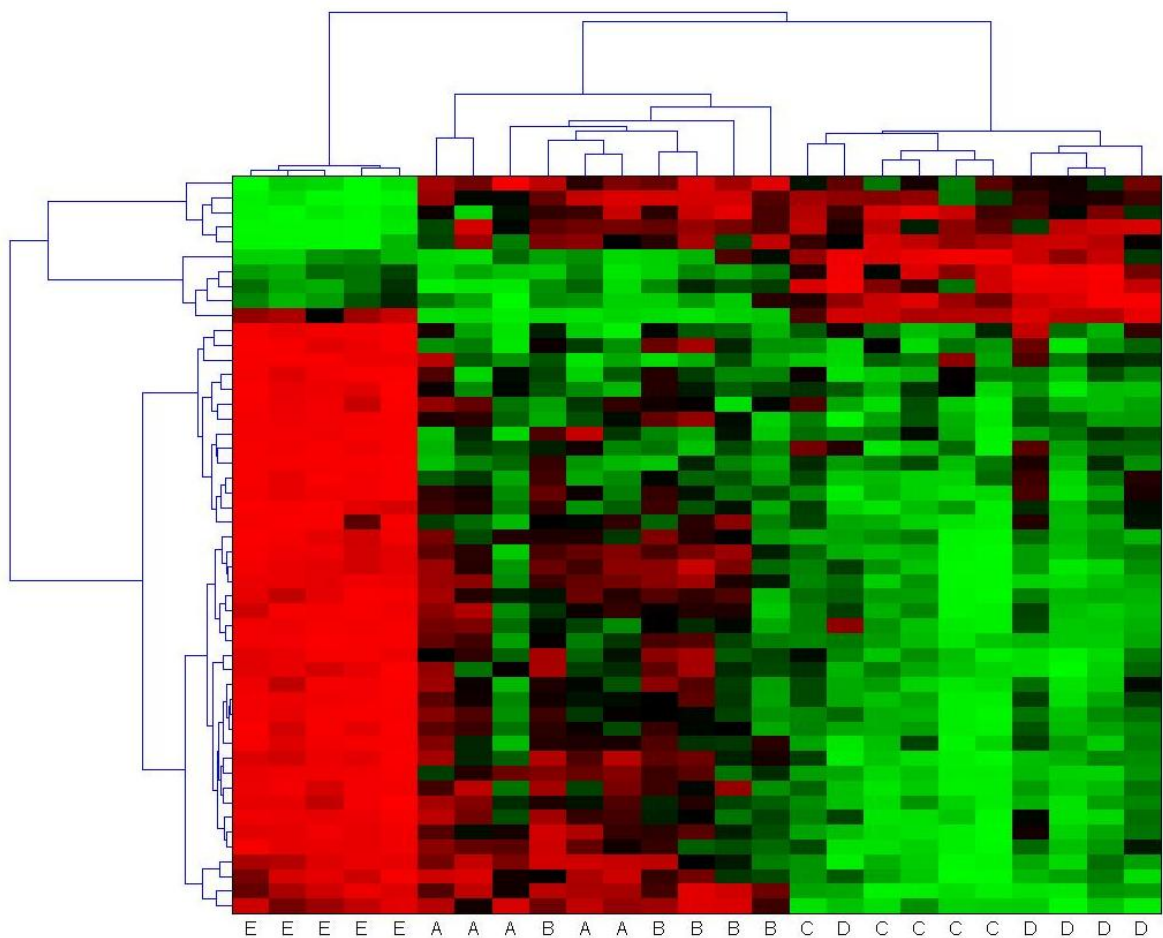


Figura 10. Clustering gerarchico applicato ai primi 50 geni risultati significativi.

Al fine di identificare i geni che esibiscono lo stesso andamento lungo la serie temporale è stata applicata un'analisi definita Fuzzy K-means Cluster (mfuzz library, R software) sul dataset comprendente 1600 geni (dataset 1) che ha portato all'identificazione di 8 (**figura 11a**) o 12 (**figura 11b**) clusters in totale. L'andamento dei geni in ciascun cluster è codificato colorimetricamente: quelli che hanno un andamento più vicino alla parte centrale sono rappresentati in rosso, mentre i geni che hanno un andamento che si allontana gradualmente dal centro sono rappresentati rispettivamente in blu, blu chiaro e verde.

Come atteso, alcuni clusters mostrano una relazione lineare con l'età (cluster 8 (trend in diminuzione), **figura 11a**; cluster 9 (trend in aumento) e 11 (trend in diminuzione), **figura 11b**).

E' interessante osservare come altri clusters cambino andamento solo nella classe E in una direzione o nell'altra (**figura 11a**: clusters 4 e 5; **figura 11b**: clusters 2, 3, 4 e 11). I restanti clusters, la maggioranza, includono geni che sono differenzialmente espressi solo durante la parte centrale della serie temporale (C-D; da 55 a 80 anni di età).

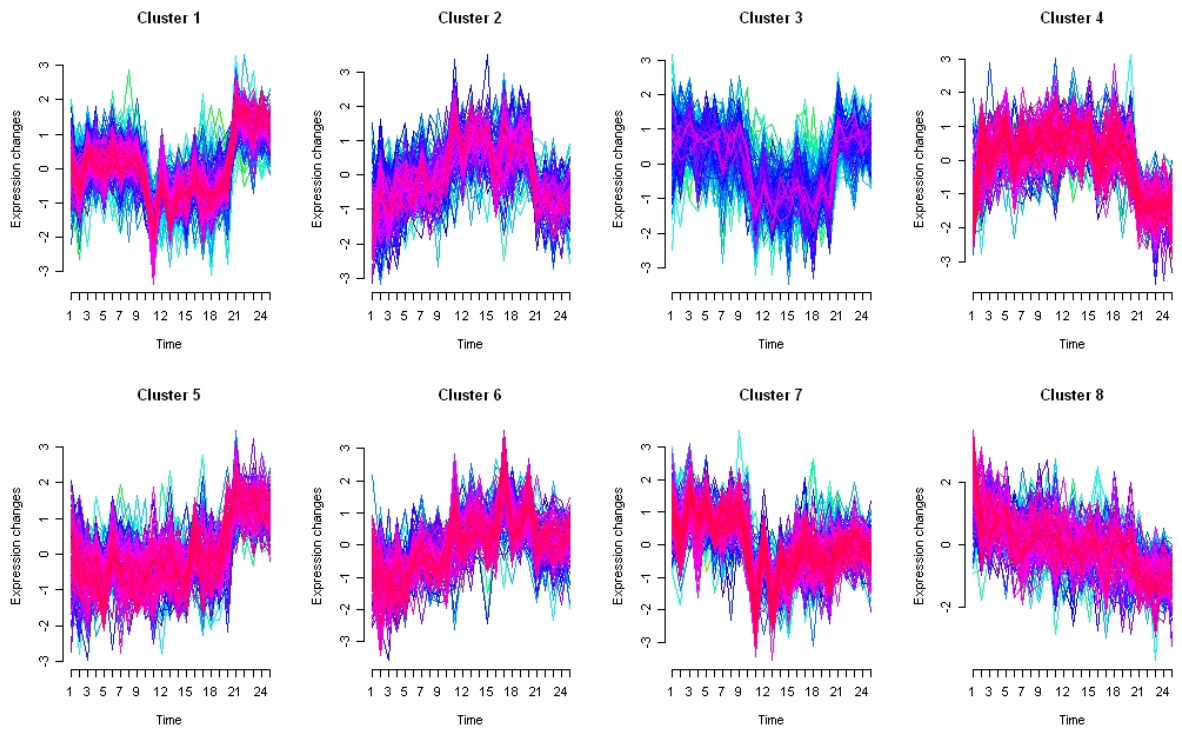


Figura 11a. Andamenti ottenuti applicando il *K-means clustering* al Dataset 1 (8 clusters).

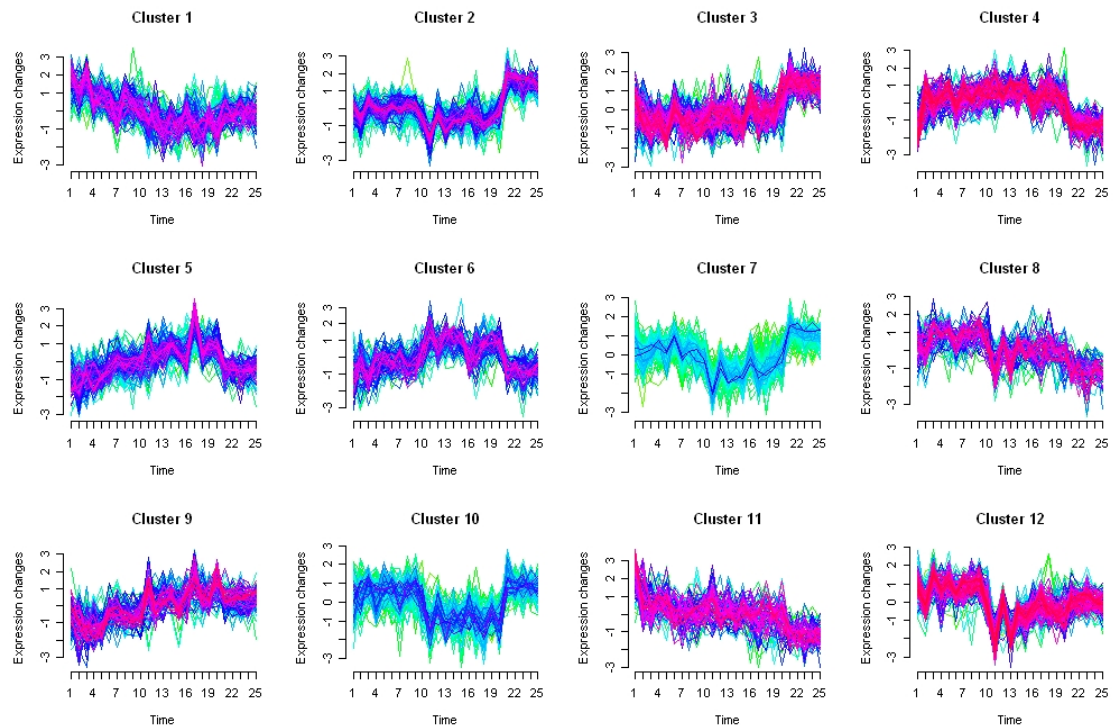


Figura 11b. Andamenti ottenuti applicando il *K-means clustering* al Dataset 1 (12 clusters).

Infine abbiamo utilizzato la *Singular Value Decomposition analysis* (SVD) per cercare di identificare il *trend* o comportamento dominante dei geni nei Dataset 1 e 2. Gli andamenti principali per i Dataset 1 e 2 sono mostrati rispettivamente in **figura 12a e 12b**.

Dall'analisi effettuata sono emersi tre andamenti principali per il Dataset 1 e due andamenti per il Dataset 2. Il primo andamento (in entrambe le figure) descrive il comportamento dei geni che hanno un'espressione alterata nel range di età compreso tra i 40 e gli 80 anni (classi di età B-D) rispetto al gruppo di giovani (classe A) in cui l'andamento è decrescente e al gruppo di età più avanzata (classe E) in cui l'espressione cambia direzione (crescente).

Il secondo andamento (esclusivo del Dataset 1) descrive quei geni che cambiano la propria espressione nei gruppi C-E, con l'ultimo gruppo che sembra tornare a livelli di espressione simili a quelli del gruppo A.

Il terzo andamento, emerso sia nel Dataset 1 che nel Dataset 2, descrive una divergenza lineare nei livelli di espressione con l'avanzare del tempo.

Questi risultati, nel complesso, evidenziano come solo una minoranza dei geni analizzati segua effettivamente un andamento lineare o monotono con

l'avanzare dell'età, mentre la maggior parte mostra un profilo di espressione complesso con un andamento che più di una volta lungo la *lifespan* cambia direzione come se in seguito ad una perturbazione corrispondesse il ripristino di un equilibrio. E' plausibile, infatti, ipotizzare che molti di questi geni siano in grado di variare il proprio livello di espressione in seguito alle modificazioni/alterazioni che essi subiscono per effetto dell'età (modificazioni epigenetiche, risposte ad agenti stressogeni) o a causa della presenza di varianti polimorfiche che come già descritto nella teoria della pleiotropia antagonista possono avere un effetto diverso in differenti periodi della vita.

Infine, i risultati ottenuti ribadiscono l'importanza di valutare l'intera durata di vita quando ci si approccia allo studio dell'espressione genica in relazione all'età; questo perché il semplice confronto tra soggetti anziani e giovani permette di valutare esclusivamente una up- o down-regolazione di un determinato gene ma non il suo comportamento nel tempo.

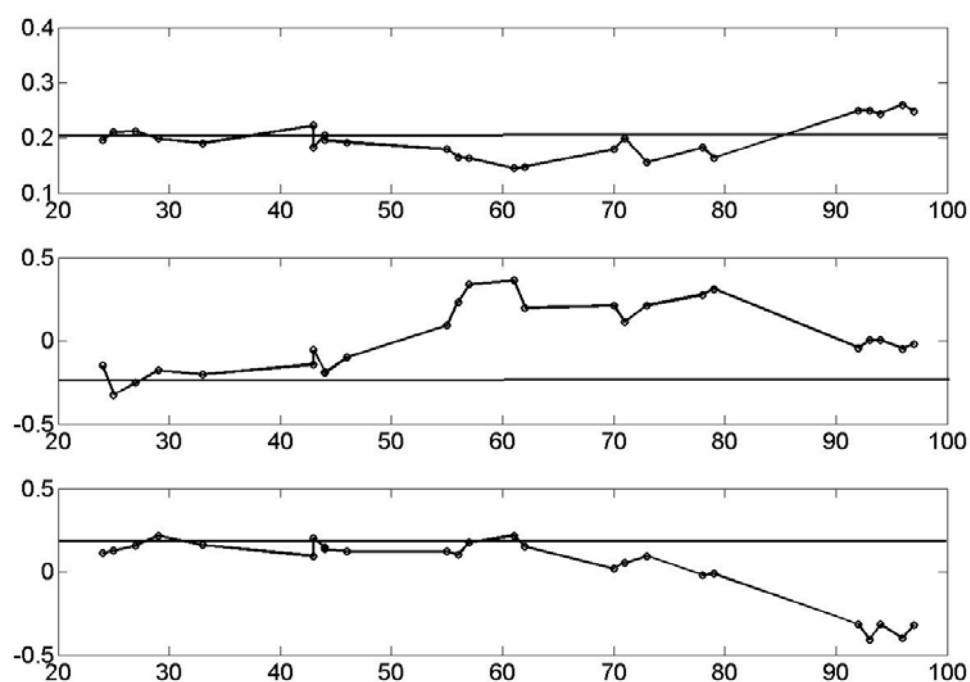


Figura 12a. Rappresentazione dei tre andamenti principali dei livelli di espressione genica in relazione all'avanzare dell'età (Dataset 1). La linea orizzontale mostra in ciascun grafico la media dei valori del gruppo A.

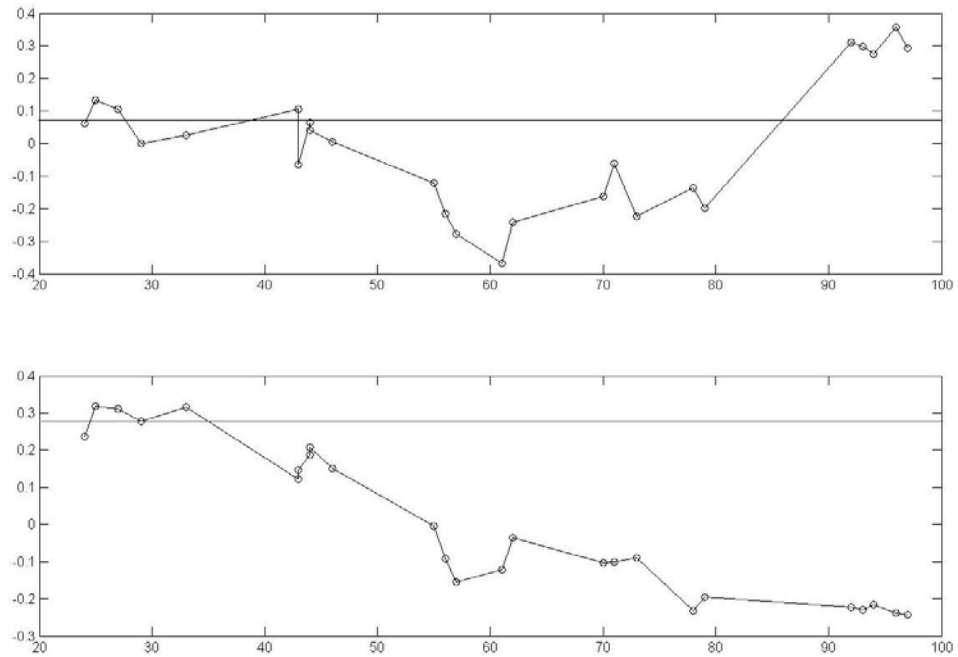


Figura 12b. Rappresentazione dei due andamenti principali dei livelli di espressione genica in relazione all'avanzare dell'età (Dataset 2). La linea orizzontale in ciascun grafico mostra la media dei valori del gruppo A.

Analisi dei siti di legame dei fattori di trascrizione (FT)

E' stato possibile analizzare questi *clusters* come punto di partenza per la ricerca di quei geni che condividono lo stesso andamento e che potrebbero avere dei fattori di trascrizione in comune: l'ipotesi-guida è che geni che hanno un comportamento simile nel tempo potrebbero essere regolati dagli stessi fattori di trascrizione.

Per verificare questa ipotesi abbiamo condotto un'analisi dei FT sui geni appartenenti ad alcuni andamenti precedentemente individuati (**figura 13**) utilizzando due modalità di approccio. Nel primo metodo sono stati selezionati, per ciascun cluster, i promotori dei geni considerando una lunghezza compresa tra 1000bp upstream e 500bp downstream il sito di inizio del primo esone. Successivamente, le sequenze sono state confrontate con il database Jaspar per la ricerca dei siti di legame dei FT (*Transcription Factor Binding Sites*, TFBSs) maggiormente rappresentati in ciascun cluster utilizzando come controllo per il calcolo delle frequenze attese la lista dei geni del dataset 1 ($p < 0.05$; 1600 geni). Nel secondo approccio, di tipo filogenico, sono state selezionate le regioni maggiormente conservate tra geni umani e ortologhi murini definite dall'allineamento delle sequenze dei promotori genici (*Avid software*) e anche

in questo caso è stata effettuata la ricerca dei FT. Inoltre, una sequenza promotrice più corta è stata considerata in questo metodo (da 1000bp upstream a 200bp downstream il sito di inizio).

Di seguito riportiamo i risultati emersi dall'applicazione del primo approccio, in quanto il secondo metodo ha condotto ad un numero di FT molto elevato e difficile da interpretare. I risultati hanno permesso di estrarre 4 liste di geni comprendenti i fattori di trascrizione più rappresentati in ciascun cluster.

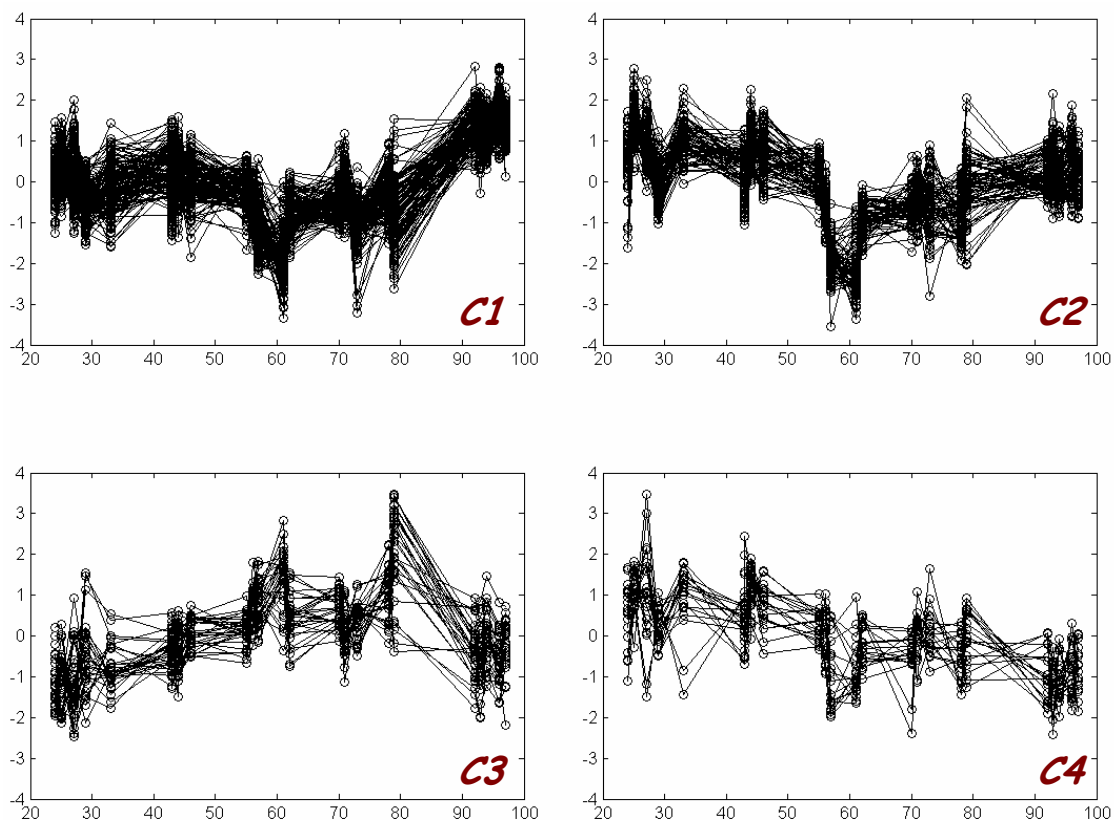


Figura 13. Clusters utilizzati nell'analisi dei fattori di trascrizione. E' stata estratta una lista di 265 geni con un elevato valore di correlazione ($r > 0.9$) partendo dal Dataset 1. A questi geni è stato applicato il K-means clustering che ha prodotto una lista di 4 clusters che differivano nell'andamento in funzione del tempo; per ciascun cluster è stata applicata la ricerca dei fattori di trascrizione. Cluster 1 (C1); Cluster 2 (C2); Cluster 3 (C3); Cluster 4 (C4).

Le liste dei fattori di trascrizione sono state ulteriormente confrontate al fine di identificare quei FT che potrebbero avere un ruolo più generico nella regolazione della trascrizione nucleare e quelli che invece potrebbero dare una specificità all'andamento

preso in considerazione. Da questa analisi è emerso che alcuni fattori di trascrizione quali SRY, Cebpa, FOXI1, YY1, NF-kB, MZF1_1-4 e IRF1 sono presenti in tutte le liste; ciò fa presupporre che il loro coinvolgimento nella trascrizione genica possa dipendere dall'età, ma che il loro ruolo possa essere generico e determinante vari andamenti. Inserendo le liste in un software per la costruzione di network (Cytoscape software) emerge che il fattore di trascrizione NF-kB ha un ruolo chiave in tutti gli andamenti, rappresentando il nodo centrale del network da cui si dirama un notevole numero di interazioni. Recentemente è stata dimostrata l'importanza di tale fattore nel controllo dei meccanismi che conducono all'invecchiamento. Adler et al, hanno verificato, nel topo, che il blocco prolungato dell'attivazione di NF-kB in cellule invecchiate di epidermide determina la reversione delle caratteristiche tessutali e dei programmi di espressione genica a quelli di cellule giovani (Adler *et al.*, 2007). Questi risultati identificano un network conservato di pathways regolatori che conducono all'invecchiamento nei mammiferi e dimostrano che NF-kB è continuamente richiesto per rafforzare le caratteristiche dell'invecchiamento in maniera tessuto-specifica. Infatti, l'ipotesi più accreditata, riguarda il concetto che NF-kB rappresenti un “*modulo*” fondamentale in grado di gestire la quasi totalità delle vie funzionali presenti in una cellula, ma anche che, al fine di ottenere una risposta specifica ad uno stimolo, sia necessario valutare la presenza di altri fattori di trascrizione che agiscono in concerto con NF-kB e l'eventuale interazione con proteine in grado di legarsi ad altri siti di regolazione (regioni *enhancer*). Inoltre, i nostri dati identificano oltre al fattore di trascrizione NF-kB, anche altri fattori che potrebbero avere un ruolo centrale nella regolazione della funzionalità dei linfociti T. Alcuni di loro, come ad esempio YY1 e Cebpa sono presenti in quasi tutti gli andamenti individuati e se vengono visualizzati in un *network*, sono in grado di interagire e di indurre la trascrizione di molteplici geni mediando inevitabilmente un numero elevato di risposte funzionali. Diversamente, dai nostri risultati, emerge anche che alcuni FT hanno una maggiore specificità essendo presenti esclusivamente in un profilo, ma non negli altri. Ad esempio, USF1, HLF, MAX e TEAD sono caratteristici del C3, mentre FOXD1 e TBP emergono solo dall'analisi del C4. Analizzando in maniera più approfondita quest'ultimo profilo, appare che il fattore di trascrizione TBP (TATA Binding Protein) svolge un ruolo piuttosto generico poiché agisce legandosi a sequenze TATA

generalmente presenti in diversi promotori. Molto più interessante è la letteratura concernente il fattore di trascrizione FOXD1, un gene appartenente alla famiglia dei fattori di trascrizione Fox (forkhead), importanti nella regolazione dell'omeostasi del SI (Coffer *et al.*, 2004). Recentemente, è stato dimostrato un suo coinvolgimento nella regolazione di Foxj1, un componente ben noto della famiglia il cui ruolo è quello di regolare l'attivazione delle cellule Th antagonizzando il pathway di NF-kB. E' stato quindi ipotizzato che Foxd1 possa coordinare la regolazione dell'attività dei due fattori chiave dell'infiammazione: NF-kB e NFAT, in quanto è stato verificato che una sua deficienza risulta in condizioni di infiammazione sistemica e multi-organo, produzione elevata di citochine Th e aumentata proliferazione cellulare (Lin and Peng, 2006).

Nel complesso, questi dati dimostrano come il fattore NF-kB abbia un ruolo fondamentale nella "gestione" delle vie di segnalazione che vengono alterate con l'avanzare dell'età. Inoltre, è chiaro come la sua presenza non sia sufficiente a regolare l'elevato numero di funzioni, ma che probabilmente, è la presenza di fattori di trascrizione specifici e non che determina il tipo di risposta a stimoli e in tipi cellulari differenti. Infine, è importante sottolineare come l'utilizzo della tecnologia dei microarray e di diversi approcci bioinformatici rappresentino uno strumento indispensabile per la ricerca di fattori di trascrizione ancora poco conosciuti o ai quali non è stata assegnata una funzione pleiotropica.

Analisi dell'immunofenotipo delle cellule T

Al fine di determinare le relazioni tra i profili di espressione genica correlati all'età e il fenotipo cellulare, abbiamo indagato l'abbondanza delle sottopopolazioni di linfociti T in ciascun individuo (**figura 14**). Sono state valutate le percentuali delle sottopopolazioni principali quali i linfociti T helper con fenotipo CD4+ e i linfociti T citotossici con fenotipo CD8+. Per ognuna di queste popolazioni sono state valutate le percentuali di cellule virgin (v), memoria centrale (mc), memoria periferica (mp) e memoria totale (t). Successivamente è stato studiato l'andamento di queste sottopopolazioni in relazione all'età mediante la regressione lineare. La popolazione rappresentata dalle cellule di memoria (mc, mp) mostra un aumento significativo al 95% dell'intervallo di confidenza per le sole cellule CD8mc. I risultati evidenziano un andamento decrescente per le popolazioni totali (CD4+ e CD8+) e virgin, ma la

significatività viene raggiunta solo per la popolazione CD8v. Tali risultati, inerenti l'andamento dei subsets virgin e di memoria confermano quanto già ampiamente riportato in letteratura (Reichert *et al.*, 1991; Cossarizza *et al.*, 1993; Jackola *et al.*, 1998; Ginaldi *et al.*, 2000).

Successivamente abbiamo cercato di individuare quei geni che discriminano le differenti sottopopolazioni linfocitarie. Tale approccio fa riferimento a quanto descritto in Holmes_S, PNAS (2005). Holmes *et al* hanno identificato 156 geni che correlano con le sottopopolazioni di linfociti T. Solo 79 di questi geni sono inclusi nel nostro dataset iniziale di 13000 oligonucleotidi. Dai risultati di questa analisi è emerso che 16 di questi geni (riportati in **tabella 7**) risultano essere alterati con l'invecchiamento e potrebbero svolgere un ruolo nei cambiamenti età-correlati che si verificano nelle sottopopolazioni linfocitarie. Uno studio più approfondito di questi geni è stato condotto analizzando la letteratura per ognuno di loro mediante la ricerca in Gene Ontology (GO). La maggior parte sembra svolgere un ruolo nella crescita cellulare e nell'apoptosi (SH3KBD1, PECAM1, APOBEC3B, TNIP2, POU2F2). Infatti, alcuni di questi geni, codificano per proteine che agiscono o direttamente (POU2F2) con proteine anti-apoptotiche come Bcl-2 attivandole, o indirettamente mediante l'interazione con altre molecole, come ad esempio TNIP2 che esprime una proteina in grado di down-regolare il fattore di trascrizione NF-kappaB controllando la proliferazione cellulare.

L'alterazione dell'equilibrio tra i meccanismi di proliferazione e di morte cellulare rende ragione del fatto che, con l'invecchiamento, si verifica una modificazione del compartimento dei linfociti T con un aumento delle cellule di memoria e una diminuzione delle cellule virgin. Inoltre, come dimostrato in alcuni lavori, questi due tipi cellulari sono molto diversi tra loro sia a livello del fenotipo che dell'espressione genica. Tale condizione risulta verificata in questa analisi poiché molti dei geni risultati significativi esprimono proteine che hanno un ruolo nell'attivazione della trascrizione genica (EIF2S1, AIF-1) e nella regolazione delle vie di segnalazione cellulari (BATF, GRAP, PLAG1). Infine, alcuni dei geni emersi e differenzialmente espressi con l'età in relazione alle sottopopolazioni linfocitarie, svolgono una funzione nell'interazione cellulare e nella migrazione (PECAM1, LTB, FEZ1), altro

meccanismo che sembra essere differenzialmente regolato nelle diverse sottopopolazioni linfocitarie.

Questi risultati ipotizzano una possibile relazione tra l'alterazione dei livelli di espressione dei geni individuati e le modificazioni fenotipiche osservate nei subsets linfocitari in relazione all'età. Infatti, i cambiamenti di espressione di alcuni di questi geni potrebbero rendere ragione della diminuzione delle cellule vergini e dell'aumento della popolazione di memoria, nonché dell'espansione clonale della popolazione CD28- che si verifica nell'invecchiamento. Rimane comunque indiscussa la necessità di procedere alla separazione cellulare di ciascuna sottopopolazione quando si desidera analizzare l'espressione genica in maniera più accurata.

Gene	Descrizione	Codice GeneBank	E - A	E - B	E - C	E - D
POU2F2	POU domain, class 2, transcription factor 2	NM_002698	-0.99711	-1.22488	-0.98709	-0.77101
PLAG1	Pleiomorphic adenoma gene 1	NM_002655	-0.92246	-0.93849	-0.93568	-0.89871
BATF	Basic leucine zipper transcription factor, ATF-like	NM_006399	-0.5201	-0.85768	-0.91162	-0.38148
FCHO1	FCH domain only 1	AB006628	-0.51995	-0.73363	-0.61257	-0.28734
LTB	Lymphotoxin beta (TNF superfamily, member 3)	AI351740	-0.62322	-0.76093	-1.21642	-0.88167
TNIP2	TNFAIP3 interacting protein 2	AL137262	-0.4233	-0.52183	-0.69313	-0.48391
HLA-DPA1	Major histocompatibility complex, class II, DP alpha 1	M27487	-0.3728	-0.65934	-0.217	-0.07374
SH3KBP1	SH3-domain kinase binding protein 1	AF230904	-0.75721	-0.85068	-0.98209	-0.94096
GZMH	Granzyme H (cathepsin G-like 2, protein h-CCPX)	M36118	-1.5195	-1.81783	-1.40506	-0.528
GRAP	GRB2-related adaptor protein	AK000842	-0.19143	-0.19521	0.409185	0.230546
PECAM1	Platelet/endothelial cell adhesion molecule (CD31 antigen)	NM_000442	0.419384	0.184493	0.472214	0.200104
FEZ1	Fasciculation and elongation protein zeta 1 (zygin I)	NM_005103	0.00088	-0.21153	0.574851	0.528612
OLFM1	Olfactomedin 1	U79299	0.40541	0.192368	0.783308	0.776236
EIF2S1	Eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 1 alpha, 35kDa	BI759091	0.122494	0.007264	-0.31331	-0.3169
AIF1	Allograft inflammatory factor 1	NM_004847	0.524653	0.088934	0.128478	-0.16086
APOBEC3B	Apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3B	T64880	0.099045	0.019231	-0.53523	-0.27356

Tabella 7. Lista dei geni ottenuti dal confronto con la lista riportata in Holmes_S, PNAS, 2005 che discrimina le sottopopolazioni di linfociti T virgin, effettrici e di memoria.

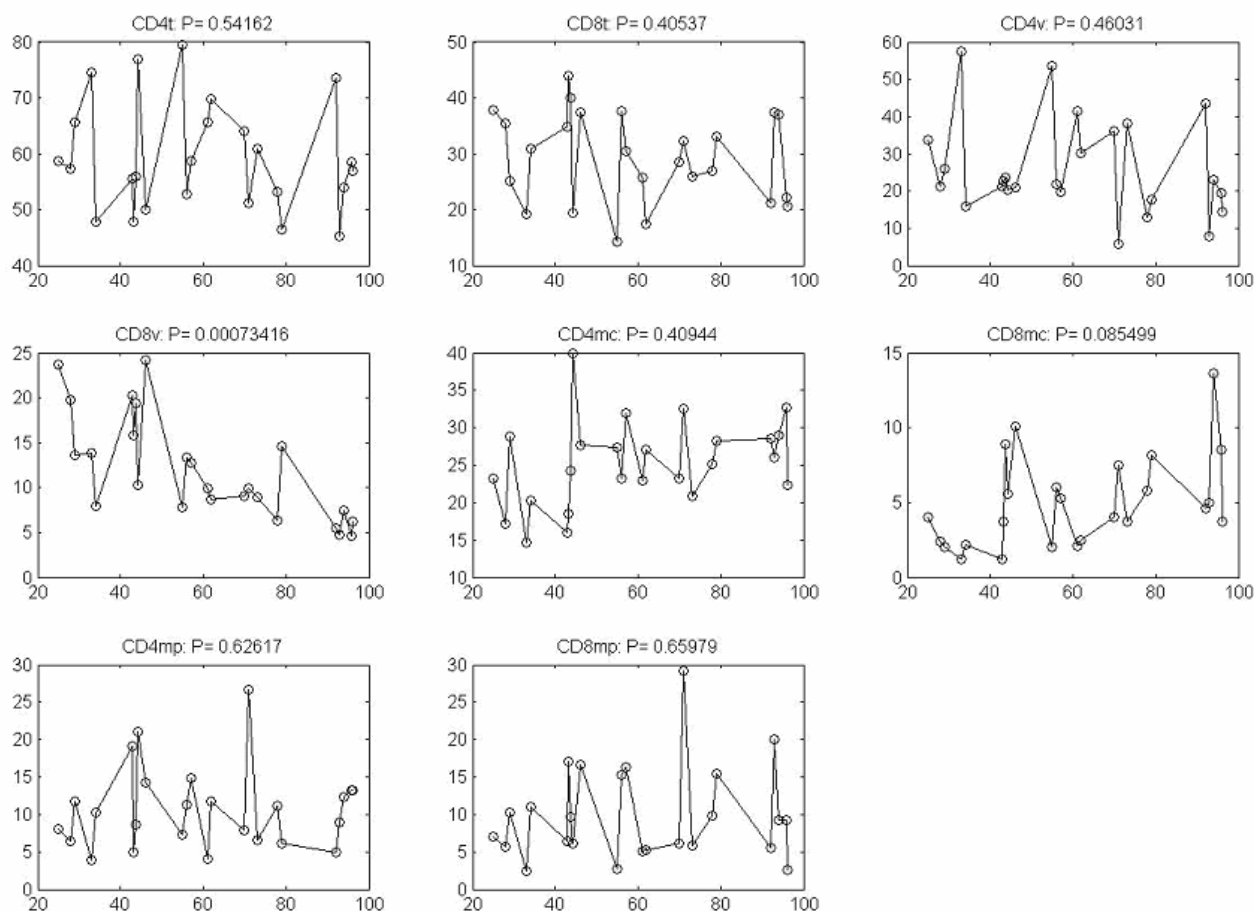


Figura 14. Rappresentazione delle sottopopolazioni di linfociti T in funzione del tempo. Il p-value esprime in ciascun grafico la significatività statistica eseguita con il test 1-way ANOVA applicato alle classi di età A-B-C-D-E.

4.4 Analisi preliminare dell'effetto dell'ambiente sull'espressione genica

Inizialmente, il dataset dei gemelli MZ è stato utilizzato per validare i risultati ottenuti nella seconda parte del progetto. Infatti, il dataset utilizzato nello studio dei profili di espressione in relazione all'età e il dataset dei gemelli MZ sono comparabili in quanto comprendono campioni ottenuti da soggetti di età compresa tra i 20 e i 100 anni (intera durata di vita). Ciò ha consentito di applicare alcuni dei metodi utilizzati nella seconda parte come quello volto all'analisi dell'andamento dei geni espressi. I risultati ottenuti hanno condotto all'individuazione di 12 clusters come mostrato in **figura 15**. Questi andamenti possono essere ulteriormente accorpati a formare tre “andamenti principali”, gli stessi emersi dall'analisi del dataset di soggetti di diversa età (seconda

parte del progetto). Questo risultato rafforza l'idea che solo alcuni geni seguono un andamento lineare o monotónico con l'avanzare dell'età, mentre la maggior parte di essi mostrano un profilo complesso, probabilmente dovuto al fatto che numerosi geni sono in grado di variare la propria espressione per effetto delle alterazioni/modificazioni che si accumulano con l'avanzare dell'età.

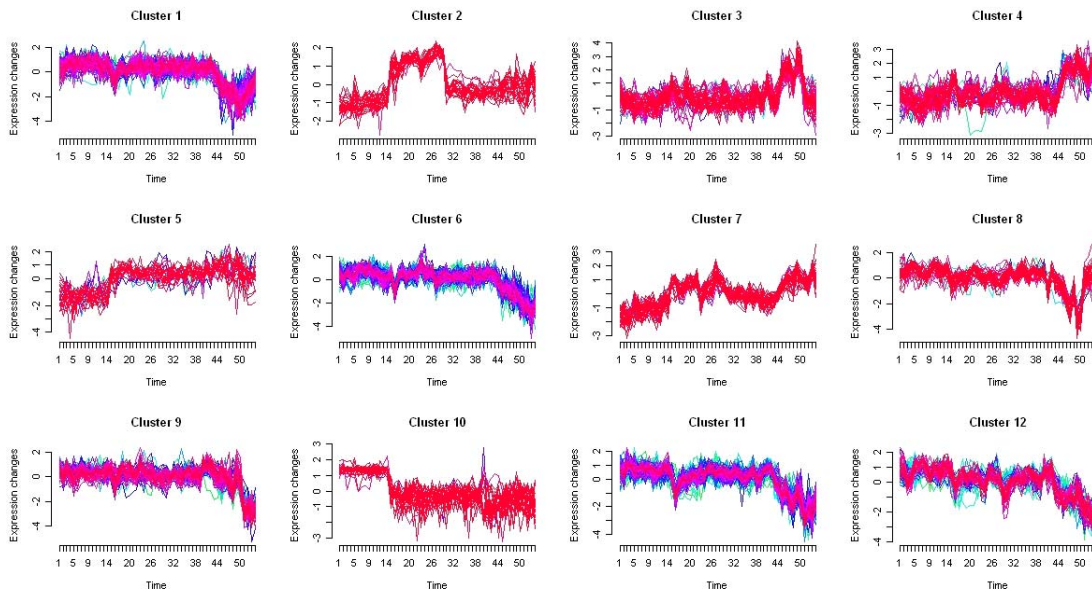


Figura 15. Clusters ottenuti applicando il *Fuzzy Clustering Algorithm*. 469 geni sono stati selezionati mediante statistica F applicando la correzione di Bonferroni ($p\text{-value} < 0.05$).

Successivamente, è stata condotta un'analisi preliminare dei profili di espressione genica confrontando i profili di espressione dei due membri di ciascuna coppia in relazione all'età utilizzando come metodo statistico la correlazione. Lo scopo di questa analisi è stato quello di valutare, se e quanto, soggetti che condividono lo stesso patrimonio genetico divergono con l'avanzare dell'età in seguito all'influenza crescente dell'ambiente. Come riportato in **figura 16 e 17** è evidente come per effetto dell'età si verifichi una diminuzione della correlazione tra i membri delle coppie di gemelli. Ciò significa che si verifica una diversificazione crescente dei profili di espressione dei membri di ciascuna coppia con l'avanzare dell'età. Tale evidenza conferma quanto emerso recentemente in letteratura da studi eseguiti da Tan *et al.* (2005) e Fraga *et al.*, (2007), ossia che soggetti che condividono lo stesso o metà del patrimonio genetico (rispettivamente gemelli MZ e DZ) tendono a divergere dal punto

di vista fenotipico con l'avanzare dell'età. Inoltre, tale divergenza risulta essere maggiore nei soggetti DZ rispetto ai soggetti MZ. L'ipotesi avanzata e in parte dimostrata da Fraga *et al.* (2005) per spiegare la divergenza nei fenotipi dei gemelli MZ osservata con l'età, si basa sul verificarsi di un graduale accumulo di modificazioni epigenetiche che rendono i membri della coppia sempre più diversi (“*dissection genetica*”) tanto da poter condurre, in casi estremi, solo uno di loro all'insorgenza di patologie (Fraga *et al.*, 2005).

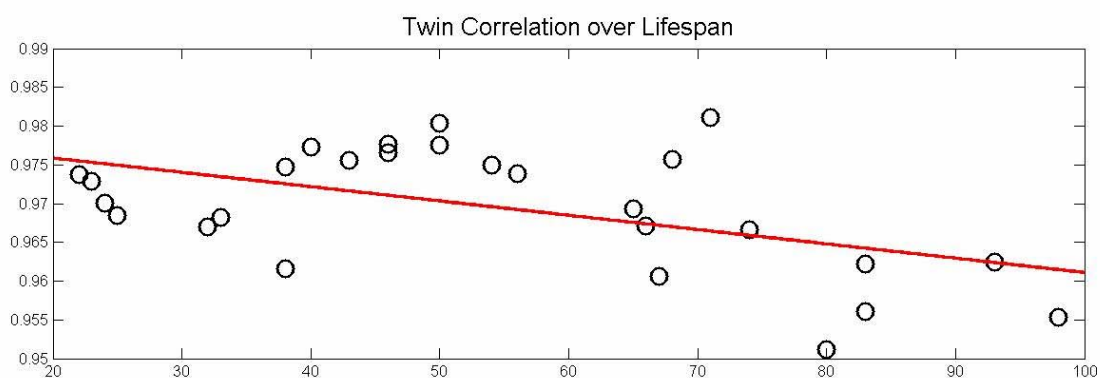


Figura 16. Correlazione tra i profili di espressione genica in coppie di gemelli di età crescente. Nell'asse delle ascisse viene riportata l'età, nell'asse delle ordinate viene indicato il coefficiente di correlazione. Ciascun membro della coppia viene identificato da un cerchio.

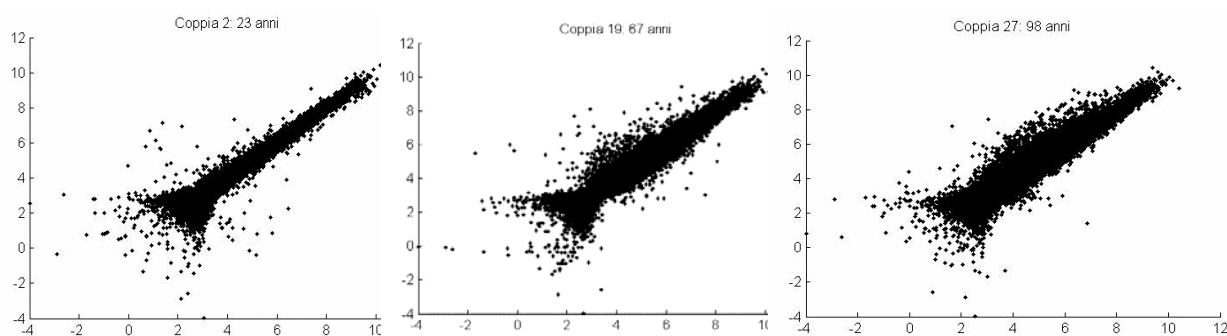


Figura 17. Esempi di correlazione tra coppie di gemelli MZ di età differente. In ascissa e in ordinata vengono riportati i valori dei coefficienti di correlazione per ciascun gene analizzato (ascissa, membro 1; ordinata, membro 2). Il confronto raffigurato è tra la coppia numero 2 (23 anni), la coppia numero 19 (67 anni) e la coppia numero 27 (98 anni).

Questa analisi, seppure preliminare ed effettuata su un numero esiguo di coppie, conferma quanto avanzato recentemente in letteratura, riguardo a come l'ambiente sia in grado di influenzare l'espressione genica tanto da rendere due individui con lo stesso patrimonio genetico molto diversi tra loro. E' probabile, infatti, che le modificazioni osservate nel "trascrittoma" facciano capo a modificazioni epigenetiche che si accumulano con l'avanzare dell'età.

In questa ricerca, inoltre, è stato utilizzato, per la prima volta, un approccio volto a valutare l'effetto dell'ambiente sui livelli di espressione in gemelli identici considerando l'intera durata di vita; questo si è rilevato utile al fine di individuare l'intero andamento della correlazione tra coppie di gemelli di età crescente.

Infine, questi risultati saranno utilizzati come punto di partenza per un'analisi più dettagliata del rapporto esistente tra genetica e ambiente. Infatti, sarà possibile estrarre da un lato, una lista di geni e pathways che vengono influenzati più di altri dall'ambiente; mentre dall'altro, sarà possibile utilizzare il DNA di questi soggetti per individuare lo stato di metilazione delle citosine e di acetilazione degli istoni, annoverate tra le principali modificazioni epigenetiche determinanti la divergenza fenotipica in gemelli MZ e DZ.

Conclusioni

Lo scopo principale di questa ricerca è stato quello di valutare come variano i livelli di espressione genica in linfociti T con l'avanzare dell'età utilizzando come strumento principale una delle tecnologie più avanzate ed informative esistenti attualmente: la tecnologia dei microarray. Al fine di ottenere questo scopo abbiamo condotto inizialmente un esperimento "pilota" volto sia ad ottimizzare la tecnica per poterla applicare ad un sistema biologico e complesso come quello dell'invecchiamento, sia ad accertare che l'effetto dell'età sui livelli di espressione non venisse falsato dalla variabilità individuale e a quella dovuta ai ritmi circadiani. I risultati ottenuti hanno non solo, permesso di verificare che la maggior parte dei geni non vengono alterati nel tempo e per effetto della variabilità individuale, ma hanno consentito di identificare una "signature" molecolare che distingue un soggetto dall'altro e una lista di geni che meglio rappresenta questa discriminazione. L'analisi del trascrittoma in soggetti di diversa età, selezionati in modo da rappresentare l'intera durata di vita, associata alle numerose analisi statistiche effettuate, ha determinato l'ottenimento di molteplici risultati, molti dei quali hanno trovato conferma in quanto è, ad oggi, riportato in letteratura. Una prima analisi dei risultati ha permesso di individuare circa 1600 geni che vedono alterato il proprio livello di trascrizione per effetto dell'età. Tra questi, la maggior parte sembra essere coinvolta nella regolazione di processi quali la trascrizione, la traduzione, la sintesi proteica e le attività enzimatiche, a sostegno del fatto che le cellule T svolgono un ruolo primario nel controllo dell'omeostasi del sistema immunitario, poichè la loro funzione è quella di fungere da "sentinelle" e di dare origine, il più rapidamente possibile, a risposte adeguate contro agenti potenzialmente pericolosi. La letteratura mostra come, con l'invecchiamento, il compartimento dei linfociti T subisca una serie di modificazioni/alterazioni che ne riduce la funzionalità, processo che è stato definito con il termine "immunosenescenza". Molti di questi cambiamenti sono stati osservati in questa ricerca come ad esempio la compromissione della segnalazione del recettore delle cellule T (TCR) e delle vie di co-stimolazione e di spegnimento del segnale di attivazione dei linfociti T. Inoltre, altre evidenze hanno condotto alla conclusione che i linfociti T vanno incontro ad una ridotta capacità di far fronte ad una risposta immunitaria adeguata in soggetti anziani. Tale evidenza è stata confermata dalla dimostrazione che i pathways coinvolti nella

produzione delle citochine (via di segnalazione Jak/STAT), nella proliferazione (IL-2/IL-2R) e nella regolazione dei livelli citosolici del calcio (via dell'inositolo fosfato, canali ionici del calcio e del potassio, trasportatori, enzimi-calcio-dipendenti) vengono perturbati per effetto dell'età. Altri dati, che non sono stati descritti in questa tesi, ma che possono essere estrapolati facilmente dalla lista dei geni ottenuti, mostrano che anche l'immunità innata non è esente da modificazioni. Infatti, strumenti di difesa naturale come quello del complemento e della citotossicità (produzione di perforine, granzimi) diminuiscono con l'avanzare dell'età riducendo la possibilità di difesa nell'individuo anziano rispetto al giovane. Un'analisi successiva, basata sulla visualizzazione network dei geni con oscillazioni significative, ha determinato l'individuazione di un enzima fondamentale per la corretta funzionalità cellulare, la PI3 chinasi le cui isoforme delta e gamma, principalmente espresse nei linfociti T, sono in grado di gestire gran parte delle vie di segnalazioni di queste cellule. L'analisi dei fattori di trascrizione ha poi consentito di caratterizzare gli andamenti dei livelli di espressione di alcuni geni. E' stato dimostrato che il fattore NF-kB svolge un ruolo generale, ma indispensabile per la funzionalità cellulare, mentre sono stati individuati altri fattori di trascrizione potenzialmente candidati ad interagire con NF-kB per indirizzare la risposta cellulare a stimoli differenti (Cebpa e YY1), nonché fattori di trascrizione che potrebbero essere correlati ad un comportamento (andamento), in termini di espressione genica, più specifico (TBP e FOXD1). Il confronto dei profili di espressione di soggetti di diversa età ha fatto emergere l'importanza del disegno sperimentale utilizzato; infatti, la scelta di selezionare diverse classi di età in modo da mimare l'intera durata di vita ha permesso di ottenere informazioni relative a quell'intervallo intermedio di età (che va indicativamente dai 40 agli 80 anni) che non viene considerato nel semplice e frequente confronto tra soggetti anziani e giovani. La stessa analisi ci ha consentito di individuare quali sono gli andamenti principalmente seguiti dai geni espressi lungo la *lifespan* e ha delineato chiaramente la presenza di un comportamento non lineare o monotono dei livelli di espressione, ma piuttosto un andamento complesso che vede la maggior parte dei geni cambiare direzione in alcuni periodi, risultato che sostiene l'ipotesi di una pleiotropia antagonista in cui la presenza di varianti geniche può determinare andamenti diversi in età differenti.

Infine, la conduzione di uno studio preliminare dei livelli di espressione genica in gemelli MZ appartenenti a diverse classi di età, ha fatto emergere l'effetto che l'ambiente esercita sulla genetica confermando il dato presente in letteratura che con l'avanzare dell'età, individui con patrimonio genetico identico tendono a divergere nel fenotipo, nella suscettibilità all'insorgenza di patologie e, nel caso specifico, nei livelli di espressione genica. Il lavoro futuro avrà come oggetto la verifica dell'ipotesi che tale divergenza è dovuta a modificazioni epigenetiche (metilazioni ed acetilazioni), nonché il confronto di questi risultati con quelli che saranno ottenuti, con le stesse modalità, in un gruppo di gemelli DZ; ciò consentirà di valutare il ruolo che geni e ambiente svolgono nell'espressione del fenotipo e, in particolare di stimare l'ereditabilità di alcuni caratteri.

Bibliografia

Adler AS, Sinha S, Kawahara TLA, Zhang JY, Segal E, Chang HY. **Motif module map reveals enforcement of aging by continual NF-kB activity.** *Genes and Development*, 2007; 21: 3244-57.

Aggarwal S, Gupta S. **Increased apoptosis of T cell subsets in aging humans: altered expression of Fas (CD95), Fas ligand, Bcl-2, and Bax.** *J. Immunol.*, 1998; 160 (4):1267-37.

Anisimov SV, Boheler KR. **Aging-associated changes in cardiac gene expression: large scale transcriptome analysis.** *Adv. Gerontol.* 2003; 11: 67-75.

Aspinall R, Carroll J, Jiang S. **Age-related changes in the absolute number of CD95 positive cells in T cell subsets in the blood.** *Exp. Gerontol.*, 1998; 33 (6):581-91.

Aspinall R and Andrew D. **Thymic involution in aging.** *Journal of Clinical Immunology*, 2000; 20(4):250-6.

Aspinall R. **Age-related changes in the function of T cells.** *Microsc. Res. Tech.*, 2003; 62 (6):508-13.

Baranzini SE. **Gene expression profiling in neurological disorders: toward a systems-level understanding of the brain.** *Neuromolecular Med.*, 2003; 6 (1):31-51.

Barnes PJ. **Nuclear factor-kappa B.** Review. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1997; 29 (6):867-70.

Bernstein ED, Murasko DM. **Effect of age on cytokine production in humans.** *Age*, 1998; 21:137-51.

Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. **Involution of the mammalian thymus, one of the leading regulators of aging.** *In vivo*, 1997 Sep-Oct; 11(5):421-40.

Bonafè M, Valensin S, Gianni W, Marigliano V, Franceschi C et al. **The unexpected contribution of immunosenescence to the levelling off of cancer incidence and mortality in the oldest old.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2001a; 39:227-33.

Boomsma D, Busjahn A, Peltonen L. **Classical twin studies and beyond.** *Nat. Rev. Genet.*, 2002; 3(11):872-82.

Brown PO, Botstein D. **Exploring the new world of the genome with DNA microarrays.** Review. *Nat Genet.*, 1999 Jan;21(1 Suppl):33-7.

Campisi J. **The biology of replicative senescence.** Review. *Eur. J. Cancer*, 1997; 33(5):703-9.

Carrieri G, Marzi E, Olivieri F, Marchegiani F, Cavallone L, Cardelli M, Giovagnetti S, Stecconi R, Molendini C, Trapassi C, De Benedictis G, Kletsas D, Franceschi C. **The G/C915 polymorphism of transforming growth factor beta1 is associated with human longevity: a study in Italian centenarians.** *Aging Cell.*, 2004 Dec;3(6):443-8.

Caruso C, Lio D, Cavallone L, Franceschi C. **Aging, longevity, inflammation, and cancer.** Review. *Ann N Y Acad Sci.*, 2004 Dec;1028:1-13.

Chakravarti B, Abraham GN. **Effect of age and oxidative stress on tyrosine phosphorylation of ZAP-70.** *MAD*, 2002, 123:297-311.

Cheung VG, Conlin LK, Weber TM, Arcaro M, Jen KU, Morley M, Spielman RS. **Natural variation in human gene expression assessed in lymphoblastoid cells.** *Nature Genetics*, 2003; 33:422-5.

Conesa A, Nueda MJ, Ferrer A et al. **maSigPro: a method to identify significantly differential expression profiles in time-course microarray experiments.** *Bioinformatics*, 2006; 22 (9): 1096-102.

Damjanovich S, Gaspar R Jr, Bene L, Jenei A, Matyus L. **Signal transduction in T lymphocytes and aging.** *Review. Exp. Gerontol.*, 2003; 38 (3):231-6.

Dennis C. **Epigenetics and disease: altered states.** *Nature*, 2003; 421 (6924): 686-8.

Devlin B, Roeder K, Bacanu SA. **Unbiased methods for population-based association studies.** *Genet. Epidemiol.*, 2001; 21(4):273-84.

Effros RB, Boucher N, Porter V, Zhu X, Spaulding C, Walford RL, Kronenberg M, Cohen D, Schachter F. **Decline in CD28+ T cells in centenarians and in long-term T cell cultures: a possible cause for both in vivo and in vitro immunosenescence.** *Exp. Gerontol.*, 1994; 29 (6):601-9.

Effros RB. **Long-term immunological memory against viruses.** *Review. Mech Ageing Dev.* 2000 Dec 20;121(1-3):161-71.

Effros RB. **Ageing and the immune system.** *Review. Novartis Found Symp.*, 2001; 235: 130-9; discussion 139-45, 146-9.

Egger G, Liang G, Aparicio A, Jones PA. **Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy.** *Nature*, 2004; 429 (6990): 45-63.

Forsey RJ, Thompson JM, Ernerudh J, Hurst TL, Strindhall J, Johansson B, Nilsson BO, Wikby A. **Plasma cytokine profiles in elderly humans.** *Mech. Ageing Dev.*, 2003; 124 (4):487-93.

Fagnoni FF, Vescovini R, Mazzola M, Bologna G, Nigro E et al. **Expansion of cytotoxic CD8+ CD28+ T cells in healthy aged people and centenarians.** *Immunology*, 1996; 88:501-7.

Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F et al. **Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins.** *PNAS*, 2005; 102 (30): 10604-9.

Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, Panourgia MP, Invidia L, Celani L, Scurti M, Cevenini E, Castellani GC, Salvioli S. **Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans.** Review. *Mech Ageing Dev.* 2007 Jan;128(1):92-105.

Franceschi C, Monti D, Barbieri D, Grassilli E, Troiano L et al. **Immunosenescence in humans: deterioration or remodelling?** *Intern. Rev. Immunol.*, 1995; 12: 57-74.

Franceschi C, Monti D, Sansoni P and Cossarizza A. **The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians.** *Immunology Today*, 1995a; 16: 12-6.

Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M et al. **Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.** *Annals New York Acad. Sci.*, 2000c, 908:208-18.

Franceschi C. **Cell proliferation and cell death in the aging process.** *Aging Clin. Exp. Res.* 1989; 1:3-13.

Francesconi M et al, *BMC Bioinformatics* 2008, *in press*.

Fry TJ, Mackall CL. **Current concept of thymic aging.** Review. *Springer Semin. Immunopathol.*, 2002; 24 (1): 7-22.

Fülöp T Jr, Gagné D, Goulet AC, Desgeorges S, Lacombe G, Arcand M, Dupuis G. **Age-related impairment of p56lck and ZAP-70 activities in human T lymphocytes activated through the TcR/CD3 complex.** *Exp Gerontol.*, 1999 Apr;34(2):197-216.

Gamble DA, Schwab R, Weksler ME, Szabo P. **Decreased steady state c-myc mRNA in activated T cell cultures from old humans is caused by a smaller proportion of T cells that transcribe the c-myc gene.** *J. Immunol.*, 1990; 144 (9):3569-73.

Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, Muscat C, Piccolo G, Barbieri D, Mariotti S, Monti D, Bistoni O, Raiola E, Venanzi FM, Bertotto A, Franceschi C. **Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis.** *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1999; 103(5 Pt 1):865-72.

Gibson HM, Hedgcock CJ, Aufiero BM, Wilson AJ, Hafner MS, Tsokos GC, Wong HK. **Induction of the CTLA-4 gene in human lymphocytes is dependent on NFAT binding the proximal promoter.** *J. Immunol.*, 2007 (Sep. 15); 179 (6):3831-40.

Ginaldi L, De Martinis M, Modesti M, Loreto F, Corsi MP, Quagliano D. **Immunophenotypical changes of T lymphocytes in the elderly.** *Gerontology*, 2000 Sep-Oct;46(5):242-8.

Greco L, Romino R, Coto I, Di Cosmo N, Percopo S et al. **The first large population based twin study of coeliac disease.** *Gut*, 2002; 50(5):624-8.

Hamerman D, Berman JW, Albers GW, Brown DL, Silver D. **Emerging evidence for inflammation in conditions frequently affecting older status: report of a symposium.** *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1999, 47 (8):1016-25.

Han E-S, Hilsenbeck SG. **Array-based gene expression profiling to study aging.** *Mechanisms of Ageing and Development*, 2001; 122: 999-1018.

Herndon FJ, Hsu HC, Mountz JD. **Increased apoptosis of CD45RO- T cells with ageing.** *Mech. Ageing Dev.*, 1997; 94 (1-3): 123-34.

Holmes S, He M, Xu T, Lee PP. **Memory T cells have gene expression patterns intermediate between naïve and effector.** *PNAS*, 2005 12April; 102 (15): 5519-23.

Hsu HC, Zhang HG, Li L, Yi N. et al. **Age-related thymic involution in C57BL/6J x DBA/2J recombinant-inbred mice maps to mouse chromosomes 9 and 10.** *Genes Immun.*, 2003; 4 (6):402-10.

Ideker T, Ozier O, Schwikowski B, Siegel AF. **Discovering regulatory and signalling circuits in molecular interaction networks.** *Bioinformatics*, 2002;18 Suppl 1:S233-40.

Imami N, Ladyman HM, Spanopoulou E, Ritter MA. **A novel adhesion molecule in the murine thymic microenvironment: functional and biochemical analysis.** *Dev. Immunol.*, 1992, 2 (2): 161-73.

Jackola DR, Ruger JK, Miller RA. **Age-associated changes in human T cell phenotype and function.** *Aging Clin. Exp. Res.*, 1994; 6:25-34.

Ji H, Rintelen F, Waltzinger C, Bertschy Meier D, Bilancio A et al. **Inactivation of PI3Kgamma and PI3Kdelta distorts T-cell development and causes multiple organ inflammation.** *Blood*, 2007; 110(8):2940-7.

Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M et al. **Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder.** *Nat. Genet.*, 2003; 35(2):171-5.

Kapasi AA, Singhal PC. **Aging splenocyte and thymocyte apoptosis is associated with enhanced expression of p53, bax, and caspase-3.** *Mol. Cell. Biol. Res. Commun.*, 1999; 1 (1): 78-81.

Karanfilov CI, Liu B, Fox CC, Lakshmanan RR, Whisler RL. **Age-related defects in Th1 and Th2 cytokine production by human T cells can be dissociated from altered frequencies of CD45RA+ and CD45RO+ T cell subsets.** *Mech. Ageing Dev.*, 1999; 109 (2):97-112.

Kawakami K, Scheidereit C, Roeder RG. **Identification and purification of a human immunoglobulin-enhancer-binding protein (NF-kappaB) that activates transcription from a human immunodeficiency virus type 1 promoter in vitro.** *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 1988; 85 (13):4700-4.

Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. **Fundamentals of genetic epidemiology.** New York: Oxford University Press, 1993.

Kourilsky P and Truffa-Bachi Paolo. **Cytokine fields and the polarization of the immune response.** *Trends in Immunology*, 2001, 22:502-9.

Lener T, Moll PR, Rinnerthaler M et al. **Expression profiling of aging in the human skin.** *Experimental Gerontology*, 2006; 41: 387-97.

Leng Q, Bentwich Z, Borkow G. **CTLA-4 upregulation during aging.** *Mech. Ageing Dev.*, 2002; 123 (10):1419-21.

Liao F, Andalibi A, Qiao JH, Allayee H, Fogelman AM, Lusis AJ. **Genetic evidence for a common pathway mediating oxidative stress, inflammatory gene induction, and aortic fatty streak formation in mice.** *J. Clin. Invest.*, 1994; 94 (2):877-84.

Lin L and Peng SL. **Coordination of NF-kB and NFAT antagonism by the forkhead transcription factor Foxd1.** *The Journal of Immunology*, 2006; 176: 4793-4803.

Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. **High density synthetic oligonucleotide arrays.** Review. *Nat Genet.*, 1999 Jan;21(1 Suppl):20-4.

Liu B, Carle KW, Whisler RL. **Reductions in the activation of ERK and JNK are associated with decreased IL-2 production in T cells from elderly humans stimulated by the TCR/CD3 complex and costimulatory signals.** *Cell. Immunol.*, 1997; 182 (2): 79-88.

Melk A, Mansfield ES, Hsieh SC et al. **Transcriptional analysis of the molecular basis of human kidney aging using cDNA microarray profiling.** *Kidney Int* 2005, 68(6): 2667-79.

Miller RA, Jacobson B, Weil G, Simons ER. **Diminished calcium influx in lectin-stimulated T cells from old mice.** *J. Cell Physiol.*, 1987; 132 (2):337-42.

Miller RA. **Effect of aging on T lymphocyte activation.** Review. *Vaccine*, 2000; 18 (16):1654-60.

Miyawaki T, Uehara T, Nibu R, Tsuji T, Yachie A, Yonehara S, Taniguchi N. **Differential expression of apoptosis related Fas antigen on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood.** *J. Immunol.*, 1992; 149 (11):3753-8.

Mondello C, Petropoulou C, Monti D, Gonos ES, Franceschi C, Nuzzo F. **Telomere lenght in fibroblasts and blood cells from healthy centenarians.** *Exp. Cell Res.*, 1999; 248 (1):234-42.

Monteiro J, Batliwalla F, Ostrer H, Gregersen PK. **Shortened telomeres in clonally expanded CD28-CD8+ T cells imply a replicative history that is distinct from their CD28+CD8+ counterparts.** *J. Immunol.*, 1996; 156 (10):3587-90.

Monti D, Salvioli S, Capri M, Malorni W, Straface E, Cossarizza A, Botti B, Piacentini M et al. **Decreased susceptibility to oxidative stress-induced apoptosis of**

peripheral blood mononuclear cells from healthy elderly and centenarians. *MAD*, 2000 Dec; 121(1-3): 239-50.

Munshi NC, Hideshima T, Carrasco D, Shamma M, Auclair D et al. **Identification of genes modulated in multiple myeloma using genetically identical twin samples.** *Blood*, 2004; 103(5): 1799-806.

Nabel G, Baltimore D. **An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells.** *Nature*, 1987; 326 (6114):711-3.

Nacu S, Critchley-Thorn R, Lee P and Holmes S. **Gene expression network analysis and applications to immunology.** *Bioinformatics*, 2007; 23 (7):850-8.

Nagel JE, Chopra RK, Chrest FJ, McCoy MT, Schneider EL, Holbrook NJ, Adler WH. **Decreased proliferation, interleukin 2 synthesis, and interleukin 2 receptor expression are accompanied by decreased mRNA expression in phytohemagglutinin-stimulated cells from elderly donors.** *J. Clin. Invest.*, 1988; 81 (4):1096-102.

Nair PN, Golden T, Melov S. **Microarray workshop on aging.** *Mechanisms of Ageing Development*, 2003; 124:133-8.

Ogata K, Yokose N, Tamura H, An E, Nakamura K et al. **Natural killer cells in the late decades of human life.** *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1997; 84:269-75.

Pahlavani MA, Harris MD, Richardson A. **Activation of p21ras/MAPK signal transduction molecules decreases with age in mitogen-stimulated T cells from rats.** *Cell Immunol.*, 1998; 185 (1):39-48.

Pahlavani MA. **T cell signaling: effect of age.** Review. *Front. Biosci.*, 1998; 3:D1120-33.

Palmer C, Diehn M, Alizadeh AA et al. **Cell-type specific gene expression profiles of leukocytes in human peripheral blood.** *BMC Genomics*, 2006; 7: 115.

Park SK, Prolla TA. **Gene expression profiling studies of aging in cardiac and skeletal muscles.** *Cardiovascular Research*, 2005; 66:205-12.

Pawelec G, Mariani E, Bradley B, Solana R. **Longevity in vitro of human CD4+ T helper cell clones derived from young donors and elderly donors, or from progenitor cells: age-associated differences in cell surface molecule expression and cytokine secretion.** *Biogerontology*, 2000; 1 (3): 247-54.

Pawelec G, Medi A, Arnika R, Karin H, Wolfgang W, Andrea E. **In vitro senescence models for human T lymphocytes.** *Vaccine*, 2000; 1666-74.

Pawelec G, Mariani E, Bradley B, Solana R. **Longevity in vitro of human CD4+ T helper cell clones derived from young donors and elderly donors, or from progenitor cells: age-associated differences in cell surface molecule expression and cytokine secretion.** *Biogerontology*, 2000;1(3):247-54.

Pawelec G, Barnett Y, Forsey R, Frasca D, Globerson A et al. **T cells and ageing.** *Frontiers in Biosciences*, 2002; 7 (May): d1056-1183.

Perillo NL, Naeim F, Walford RL, Effros RB. **The in vitro senescence of human T lymphocytes: failure to divide is not associated with a loss of cytolytic activity or memory T cell phenotype.** *Mech. Ageing Dev.*, 1993; 67 (1-2):173-85.

Petronis A, Gottesman II, Kan P, Kennedy JL, Basile VS, Paterson AD, Pependikyte V. **Monozygotic twins exhibit numerous differences: clues to twin discordance?.** *Schizophr. Bull.*, 2003; 29(1):169-78.

Petronis A. **Epigenetics and twins: three variations on the theme.** *TRENDS in Genetics*, 2006; 22(7):347-50.

Phelouzat MA, Arbogast A, Laforge T, Quadri RA, Proust JJ. **Excessive apoptosis of mature T lymphocytes is a characteristic feature of human immune senescence.** *Mech. Ageing Dev.*, 1996; 88 (1-2):25-38.

Pieri C, Recchioni R, Moroni F, Marcheselli F, Lipponi G. **Phytohemagglutinin induced changes of membrane lipid packing, c-myc and c-myb encoded protein expression in human lymphocytes during aging.** *Mech. Ageing Dev.*, 1992; 64 (1-2):177-87.

Pinti M, Troiano L, Nasi M, Monterastelli E, Moretti L, Bellodi C, Mazzacani A, Mussi C, Salvioli G, Cossarizza A. **Development of real time PCR assays for the quantification of Fas and FasL mRNA levels in lymphocytes: studies on centenarians.** Review. *Mech Ageing Dev.* 2003 Apr;124(4):511-6.

Pollack M, Leeuwenburgh C. **Apoptosis and aging: role of the mitochondria.** Review. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2001; 56 (11): B475-82.

Pollack JR, Iyer VR. **Characterizing the physical genome.** *Nat. Genet.*, 2002; 32 (suppl):515-21.

Posnett DN, Sinha R, Kabak S, Russo C. **Clonal populations of T cells in normal elderly humans: the T cell equivalent to “benign monoclonal gammopathy”.** *J. Exp. Med.*, 1994; 179 (2):609-18.

Poulsen P, Esteller M, Vaag A, Fraga MF. **The epigenetic basis of twin discordance in age-related diseases.** *Pediatric Research*, 2007; 61(5): 38R-42R.

Proust JJ, Filburn CR, Harrison SA, Buchholz MA, Nordin AA. **Age-related defect in signal transduction during lectin activation of murine T lymphocytes.** *J. Immunol.*, 1987; 139 (5):1472-8.

Proust JJ, Kittur DS, Buchholz MA, Nordin AA. **Restricted expression of mitogen-induced high affinity IL-2 receptors in aging mice.** *J. Immunol.*, 1988; 141 (12):4209-16.

Quadri RA, Plastre O, Phelouzat MA, Arbogast A, Proust JJ. **Age-related tyrosine-specific protein phosphorylation defect in human T lymphocytes activated through CD3, CD4, CD8 or the IL-2 receptor.** *Mech. Ageing Dev.*, 1996; 88 (3): 125-38.

Reichert T, DeBruyère M, Deneys V, Totterman T et al. **Lymphocyte subset reference ranges in adult caucasians.** *Clinical. Immunology and Immunopathology* 1991; 60: 190-208.

Remarque E and Pawelec P. **T cell immunosenescence and its clinical relevance in man.** *Rev. Clin. Gerontology*, 1998; 8:5-14.

Salvioli S, Capri M, Scarcella E, Mangherini S, Faranca I, Volterra V, De Ronchi D, Marini M, Bonafè M, Franceschi C, Monti D. **Age-dependent changes in the susceptibility to apoptosis of peripheral blood CD4+ and CD8+ T lymphocytes with virgin or memory phenotype.** *MAD*, 2003; 124:409-18.

Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, Fagnoni F, Snelli G et al. **Lymphocytes subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians.** *Blood*, 1993; 82: 2767-73.

Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. **Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray.** *Science*, 1995; 270 (5235): 467-70.

Schena M, Shalon D, Heller R, Chai A, Brown PO, Davis RO. **Parallel human genome analysis: microarray based expression monitoring of 1000 genes.** *PNAS*, 1996; 93 (20): 10614-9.

Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. **CD4+ CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity.** *J. Clin. Invest.*, 1996; 97 (9): 2027-37.

Schmidt D, Martens PB, Weyand CM, Goronzy JJ. **The repertoire of CD4+ CD28- T cells in rheumatoid arthritis.** *Mol. Med.*, 1996; 2 (5):608-18.

Schreck R, Rieber P, Baeuerle PA. **Reactive oxygen intermediates as apparently widely used messengers in the activation of the NF-kappa B transcription factor and HIV-1.** *EMBO J.*, 1991; 10 (8):2247-58.

Sharma A, Sharma VK, Horn.Saban S, Lancet D, Ramachandran S, Brahmachari SK. **Assessing natural variations in gene expression in humans by comparing with monozygotic twins using microarrays.** *Physiol. Genomics*, 2005; 21:117-23.

Solana R, Mariani E. **NK and NK/T cells in human senescence.** Review. *Vaccine*, 2000; 18 (16):1613-20.

Stolovitzky GA, Kundaje A, Held GA, Duggar KH, Haudenschild CD, Zhou D, Vasicek TJ, Smith KD, Aderem A, Roach JC. **Statistical analysis of MPSS measurements: application to the study of LPS-activated macrophage gene expression.** *Proc. Natl. Acad. Sci.,U S A.* 2005 Feb 1;102(5):1402-7.

Spaulding C, Guo W, Effros RB. **Resistance to apoptosis in human CD8+ T cells that reach replicative senescence after multiple rounds of antigen-specific proliferation.** *Exp Gerontol.* 1999 Aug;34(5):633-44.

Storch K-F, Llan O, Leykin I et al. **Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart.** *Nature*, 2002; 417: 78-83.

Storey JD, Xiao W, Leek JT et al. **Significance analysis of time course microarray experiments.** *PNAS*, 2005; 102 (36): 12837-42.

Stoughton RB. **Application of DNA microarrays in biology.** *Annu. Rev. Biochem.*, 2005; 74:53-82.

Sulger J, Dumais-Huber C, Zerfass R, Henn FA, Aldenhoff JB. **The calcium response of human T lymphocytes is decreased in aging but increased in Alzheimer's dementia.** *Biol. Psychiatry*, 1999; 45:737-42.

Suzuki H, Kundig TM, Furlonger C, Wakehsm A, Timms E et al. **Deregulated T cell activation and autoimmunity in mice lacking interleukin-2 receptor beta.** *Science*, 1995; 268:1472-6.

Swat W, Montgrain V, Doggett TA, Douangpanya J, Puri K et al. **Essential role of PI3Kdelta and PI3Kgamma in thymocyte survival.** *Blood*, 2006; 107 (6): 2415-22.

Tan Q, Christensen K, Christiansen L, Frederiksen H, Bathum L, Dahlgaard J, Kruse TA. **Genetic dissection of gene expression observed in whole blood samples of elderly Danish twins.** *Original Investigation*, 2005; 117:267-74.

Timm JA, Thoman ML. **Maturation of CD4+ lymphocytes in the aged microenvironment results in a memory-enriched population.** *J. Immunol.*, 1999; 162 (2):711-7.

Toescu EC, Verkhratsky A, Landfield PW. **Ca²⁺ regulation and gene expression in normal brain aging.** *TRENDS in Neurosciences*, 2004; 27 (10): 614-20.

Trebilcock GU, Ponnappan U. **Evidence for lowered induction of nuclear factor kappa B in activated human T lymphocytes during aging.** *Gerontology*, 1996; 42 (3):137-46.

Trebilcock GU, Ponnappan U. **Induction and regulation of NF-kappa B during aging: role of protein kinases.** *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1996; 79 (1):87-91.

Vallejo AN, Nestel AR, Schirmer M, Weyand CM, Goronzy JJ. **Aging-related deficiency of CD28 expression in CD4+ T cells is associated with the loss of gene-specific nuclear factor binding activity.** *J. Biol. Chem.*, 1998; 273 (14):8119-29.

Van Steensel B. **Mapping of genetic and epigenetic regulatory networks using microarrays.** *Nat. Genet.*, 2005; 37 (suppl):S18-24.

Venable ME, Lee JY, Smyth MJ, Bielawska A, Obeid LM. **Role of ceramide in cellular senescence.** *J. Biol. Chem.*, 1995; 270 (51):30701-8.

Vijg J, Calder RB. **Transcripts of aging.** *TRENDS in Genetics*, 2004; 20(6): 221-4.

Voigt P, Brock C, Nurnberg B, Schaefer M. **Assigning functional domains within the p101 regulatory subunit of phosphoinositide 3-kinase gamma.** *The Journal of Biological Chemistry*, 2005; 280(6):5121-7.

Wakikawa A, Utsuyama M, Hirokawa K. **Altered expression of various receptors on T cells in young and old mice after mitogenic stimulation: a flow cytometric analysis.** *Mech Ageing Dev.*, 1997 Mar;94(1-3):113-22.

Weeks MP, Wills MR, Mynard K, Hicks R, Sissons JGP et al. **Large clonal expansions of human virus-specific memory cytotoxic T lymphocytes within the CD57+ CD28- CD8+ T cell population.** *Immunology*, 1999; 98:443-9.

Weksler ME and Szabo P. **Clinical immunology principles and practice.** Editors: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, second edition, pp 41.1-41.7, Mosby International Limited (2001).

Welle S, Brooks A, Thornton CA. **Senescence-related changes in gene expression in muscle: similarities and differences between mice and men.** *Physiol Genomics* 2001; 5: 67-73.

Weng NP, Levine BL, June CH, Hodes RJ. **Human naïve and memory T lymphocytes differ in telomeric length and replicative potential.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92 (24):11091-4.

Whisler RL, Beiqing L, Chen M. **Age-related decreases in IL-2 production by human T cells are associated with impaired activation of nuclear transcriptional factors AP-1 and NF-AT.** *Cell Immunol.*, 1996; 169 (2): 185-95.

Whisler RL, Newhouse YG, Bagenstose SE. **Age-related reductions in the activation of mitogen-activated protein kinases p44mapk/ERK1 and p42mapk/ERK2 in human T cells stimulated via ligation of the T cell receptor complex.** *Cell Immunol.*, 1996; 168 (2):201-10.

Whisler RL, Chen M, Liu B, Newhouse YG. **Age-related impairments in TCR/CD3 activation of ZAP-70 are associated with reduced tyrosine phosphorylations of zeta-chains and p59fyn/p56lck in human T cells.** *Mech Ageing Dev.*, 1999 Nov 2;111(1):49-66.

Willerford DM, Chen J, Ferry JA, Davidson L, MA A, Alt FW. **Interleukin-2 receptor alpha chain regulates the size and content of the peripheral lymphoid compartment.** *Immunity*, 1995; 3:521-30.

Wing K, Ekmark A, Karlsson H, Rudin A and Suri-Payer E. **Characterization of human CD25+ CD4+ T cells in thymus, cord and adult blood.** *Immunology*, 2002; 106:190-9.

Zhang Y, Herman B. **Ageing and apoptosis.** Review. *Mech. Ageing Dev.*, 2002; 123 (4): 245-60.

Allegato A

Gene	Descrizione	media (classe A)	media (classe B)	media (classe C)	media (classe D)	media (classe E)	p-value
ABCA11	ATP-binding cassette, sub-family A	0.658335092381706	0.714312388754989	0.286523975734858	0.345941655303349	0.786100818733168	0.00411719455480316
ABCA3	ATP-binding cassette, sub-family A	173.403.385.957.477	138.423.000.556.077	102.315.410.170.080	123.767.223.815.002	140.747.525.020.073	0.000919203110704793
ABCA5	ATP-binding cassette, sub-family A	-0.196190315329050	-0.220085727851276	-0.772564608963705	-0.657917220342793	-0.5732026453986	0.00168205201722502
ABCB7	ATP-binding cassette, sub-family B	-0.463806472215753	-0.470062273825719	-0.326845116388905	-0.514710977808359	-0.94704216487172	0.00414021687539888
ABCC1	ATP-binding cassette, sub-family C	-0.295096942722558	-0.164620937877863	-0.639278896789895	-0.562959883564194	-0.59796498236638	0.00233717576285746
ABCC4	ATP-binding cassette, sub-family C	0.468528645644218	0.482190531427922	0.0909760480413303	0.172275664565979	0.467765468440773	0.00116651059922946
ABCC6	ATP-binding cassette, sub-family C	0.98375497154557	100.020.582.844.880	0.765429787444176	0.837687238294418	151.183.675.519.462	2,33E+09
ABCD2	ATP-binding cassette, sub-family D	-0.464153691007126	-0.467794586612263	-0.414950985865987	-0.40979451806511	-123.105.810.005.819	7,09E+08
ABCG4	ATP-binding cassette, sub-family G	0.534493973395263	-0.115804126482787	0.107658783698651	-0.129056071826467	-0.323486838164664	0.00144940362041824
ABI2	Abl interactor 2	0.666318591936596	0.585302663616143	0.0386989497351002	0.170675805314533	0.631815534172448	0.00073436511216666
ABLIM1	Actin binding LIM protein 1	-0.313073250235544	-0.222402534997742	-0.578770877116478	-0.402653812008405	-0.145208700569782	0.00296517984976589
ABP1	Amiloride binding protein 1 (amine c	0.913253282231582	0.710248707950888	0.100914059405877	0.271404719242022	0.598043478525937	0.000378454874827161
ABR	Active BCR-related gene	0.526125249358271	0.459366633892353	-0.0966778305639396	0.254964893352578	0.287727776611005	0.0015870709133011
ACAA2	Acetyl-Coenzyme A acyltransferase	-0.108175195684906	-0.0333213107663461	-0.423180530432532	-0.254558451622549	0.220340315691837	0.00170853190452162
ACADM	Acyl-Coenzyme A dehydrogenase, C	-0.0907391554616231	0.125719695531518	0.163995397853028	0.295535797097596	0.335315889770240	0.00290936770043859
ACOT8	Acyl-CoA thioesterase 8	-0.0258701820116203	0.0674707560516926	-0.36542216502086	-0.180940879290798	0.306348555988276	0.000808053630436031
ACSL1	Acyl-CoA synthetase long-chain fam	0.926237213783118	0.771006516400906	0.362436357773121	0.349382211114649	0.837274487255382	0.000193838536861941
ACSM3	Acyl-CoA synthetase medium-chain	131.172.224.194.074	145.589.197.975.276	117.148.796.313.123	118.241.531.413.307	173.258.424.096.235	0.0020248536778691
ACTG2	Actin, gamma 2, smooth muscle, en	0.393270287643433	0.137640355630773	-0.0786609506754289	0.0789463299594363	0.237212799584759	0.00268100448346812
ADAM11	ADAM metallopeptidase domain 11	-0.185630086034564	-0.379167174256571	-0.853901774581259	-0.612225530148236	-0.447935041655882	0.00274537863844802
ADAM2	ADAM metallopeptidase domain 2 (f	0.695896431560399	133.118.465.437.134	0.830065103892335	0.77673789623227	159.237.360.186.708	4,62E+09
ADARB1	Adenosine deaminase, RNA-specifi	0.311272366688454	0.00390691004910088	-0.216503952425443	-0.0683111060404928	-0.295996597419477	0.00597034259600157
ADCY7	Adenylate cyclase 7	-0.747591707143706	-0.488201580137848	-0.909180486156286	-105.520.576.753.891	-191.429.923.183.581	0.00583427198953521
ADM2	Adrenomedullin 2	-0.196767899396091	0.0835917008451846	0.312086587782432	0.433553331061505	0.0974210781497312	0.00240077796710759
AFF1	AF4/FMR2 family, member 1	-0.411949698084552	-0.698256407540862	-0.0476513200125018	0.128916569109905	-0.407247542289038	0.00148098771002664
AFP	Alpha-fetoprotein	0.317979922364097	0.268166149208578	-0.00337200221432791	0.168025324733200	0.689340229213238	0.00403514502736014
AHR	Aryl hydrocarbon receptor	-0.610396514870527	-0.374680533687084	-0.0557277716711532	-0.207276426857611	-0.72537624191203	0.00415430714279512
AIF1	Allograft inflammatory factor 1	-0.402724977988365	0.0329937934180408	-0.0065506330216161	0.282785285818012	0.121927862273428	0.00337516064062662
AKAP12	A kinase (PRKA) anchor protein (gra	211.836.519.779.987	188.536.046.687.273	158.279.520.327.118	166.362.779.069.875	212.981.142.666.688	0.0060994662579193
AKAP3	A kinase (PRKA) anchor protein 3	219.537.994.171.879	194.740.459.748.499	137.762.881.869.245	139.080.320.159.308	188.074.861.175.878	0.00146664747416968
AKAP8	A kinase (PRKA) anchor protein 8	-0.017638800575472	0.131439600996994	-0.115202637084496	-0.40413864255357	-0.440865739481377	0.00334439230454103
AKR1C3	Aldo-keto reductase family 1, memb	-0.0710662921735494	-0.0565677238439647	-0.398421704928397	-0.144648074913664	0.543747555514732	1,22E+09
ALDH1L1	Aldehyde dehydrogenase 1 family, r	152.436.245.943.843	135.593.369.345.360	0.952382076477576	121.283.278.024.148	170.963.635.049.283	1,39E+09
ALDH4A1	Aldehyde dehydrogenase 4 family, r	130.727.971.967.637	0.952426671815357	0.728938348035965	106.269.215.244.591	178.987.707.813.535	0.00175563366703918
ALDOA	Aldolase A, fructose-bisphosphate	102.843.886.484.615	100.968.362.397.167	0.459820104496462	0.720965305432034	0.779240165102864	0.00206347063038582
ALDOAP2	Aldolase A, fructose-bisphosphate p	0.915820079711279	0.644123431210666	0.217438780585517	0.610678907827685	0.660855460628184	0.00137581745463459
ALG11	Asparagine-linked glycosylation 11 f	-0.558166458781097	-100.972.824.539.921	-0.992283019748783	-101.373.811.849.082	-136.541.154.909.397	0.00230761284971884
ALG9	Asparagine-linked glycosylation 9 hc	0.249686774270657	0.176607188859498	0.148731932108814	-0.365058742909538	0.135638492893578	0.0014263826944694
ALOX5AP	Arachidonate 5-lipoxygenase-activat	-117.796.497.274.519	-119.398.015.991.395	-156.342.877.878.911	-145.585.878.209.672	-17.081.025.239.549	0.00241914591555331
AMFR	Autocrine motility factor receptor	0.71398739025253	0.760442703942724	0.381454316415580	0.457446005881079	0.762057562619784	0.00235930985160854
AMPD2	Adenosine monophosphate deamin	-0.173455134589644	0.065728250957039	0.372424483175394	0.334581720803166	0.211578518040364	0.00167672970024986

ANGEL1	Angel homolog 1 (Drosophila)	0.650405528162477	0.367575088392361	0.231529000110759	0.428639766807975	0.649583877911771	0.00316117435223921
ANKRD1	Ankyrin repeat domain 1 (cardiac m	0.167289196037901	0.432571387881639	0.568063314629751	0.684167908903186	0.156520279347693	0.00047089001647142
ANKRD13A	Ankyrin repeat domain 13A	0.525637921560022	0.402347363426588	-0.113477494082526	0.299275425471963	0.764717220548122	2.47E+09
ANKRD15	Ankyrin repeat domain 15	0.971388818964754	0.722585661327094	0.706304579600945	0.6206730762788	106.595.619.485.685	0.00295718684040941
ANKRD25	Ankyrin repeat domain 25	-0.0562470473129785	0.186317059142681	-0.278448188348312	-0.159022563609426	0.573175861627577	9.86E+09
ANKRD26	Ankyrin repeat domain 26	187.459.418.259.381	178.393.099.673.363	116.892.689.045.752	150.407.256.080.757	134.299.863.174.012	0.0047720118248175
ANKRD44	Ankyrin repeat domain 44	-0.758844126413018	-0.952366933413205	-0.562722623205547	-0.599333954115579	-135.475.622.730.124	0.00130509671246803
ANKRD44	Ankyrin repeat domain 44	-0.140197623081258	-0.127035454451132	0.0631823904419395	0.368703929614931	-0.183729794474807	0.00594774233778993
ANKS1B	Ankyrin repeat and sterile alpha mot	0.00324763188128035	0.112618244617344	-0.655367734340743	-0.388826951860266	0.718980611287454	3.81E+05
ANKZF1	Ankyrin repeat and zinc finger doma	-142.787.254.536.869	-107.461.548.407.951	-0.665897387906417	-0.701116538798173	-112.165.636.058.152	4.65E+09
ANLN	Anillin, actin binding protein	0.687912230082647	0.820750463409925	0.342961856540876	0.437944781833342	0.598594408813228	0.00276876028207096
ANP32E	Acidic (leucine-rich) nuclear phosph	-130.137.869.646.681	-121.030.703.427.499	-0.918141951569025	-135.802.632.376.706	-151.277.738.997.855	0.000729507132711642
ANXA11	Annexin A11	296.775.197.374.182	279.889.039.859.437	234.126.126.260.563	25.165.387.545.063	334.209.153.733.819	0.00505673641395736
ANXA4	Annexin A4	0.855851239850533	0.722266304230475	0.401689633364505	0.103752122739471	0.549301816548117	0.00114829795866323
ANXA5	Annexin A5	142.393.163.378.908	122.419.211.198.645	0.986877507478508	101.051.113.953.299	127.367.697.030.762	0.000317312560999178
ANXA9	Annexin A9	-0.387630172384107	0.155266000041342	-0.267572343259596	-0.0373504781258851	0.243971199546355	0.00213918025871177
AOAH	Acyloxyacyl hydrolase (neutrophil)	0.271141011942424	0.604010434624659	0.673468602983756	0.932863026062858	0.207564039137331	0.00547461173623943
AOC3	Amine oxidase, copper containing 3	0.501092630891044	0.407325231769008	0.502749707559991	0.810372094462156	124.597.738.790.657	0.000667210029223342
AP1B1	Adaptor-related protein complex 1, b	0.538267476911853	0.412170993894431	0.165613671024483	0.20641959638752	0.432060725202562	0.000849877094131998
AP1G2	Adaptor-related protein complex 1, c	-0.135600590732456	-0.200066289219786	0.223613417977991	-0.094087924884029	-0.702919947038582	0.00108219498089745
AP1M2	Adaptor-related protein complex 1, r	0.216366839163562	0.0833136204091388	-0.0567252574218861	-0.128815953383528	0.4004192741101	0.00407169345640937
AP3B2	Adaptor-related protein complex 3, b	0.960980123652304	113.919.328.573.156	0.601283711989616	0.877449334836961	1.419.978.518.548	2.69E+09
APBA3	Amyloid beta (A4) precursor protein	0.333599258890790	0.603360615169718	0.254231902675592	0.362124577820867	0.93465761788015	8.30E+09
APCDD1	Adenomatosis polyposis coli down-r	0.668250004774375	0.806703063248506	0.559903381195033	0.705419086878116	182.239.468.390.233	1.44E+05
APLN	Apelin, AGTRL1 ligand	-0.0889912023918679	0.306186839143494	0.470543331790503	0.336933774276695	0.766991636864183	0.00122979568832869
APOBEC3B	Apolipoprotein B mRNA editing enzy	-0.968722899141896	-0.888909493534653	-0.334445927771058	-0.596120472191996	-0.869678399132161	0.00268567796011084
APOL6	Apolipoprotein L, 6	-0.113485070867942	-0.398683978955687	-0.315304643646836	-0.578584749012293	-0.679295299935198	0.00119313590797963
APP	Amyloid beta (A4) precursor protein	-0.323027995649732	-0.126463318809387	0.193433993032778	0.219915334224901	-0.0537983703159223	0.00334857155684524
APRT	Adenine phosphoribosyltransferase	-0.686467832624883	-0.874902738350053	-146.745.729.787.814	-102.464.784.452.786	-102.605.487.983.451	0.00359130556648323
AQP2	Aquaporin 2 (collecting duct)	0.91577814552113	0.780682577335464	0.522774007309999	110.824.630.885.231	144.499.957.402.127	0.000346825440043327
AR	Androgen receptor (dihydrotestoster	135.767.273.998.251	135.993.004.101.717	0.992468170755538	0.890629436557699	161.744.476.044.343	0.00109060329104864
ARAF	V-raf murine sarcoma 3611 viral onc	-0.615490458932117	-0.449357954314460	-0.182528728587939	-0.170076768956601	-0.325370453094691	0.0043678764699484
ARC	Activity-regulated cytoskeleton-asso	-0.385903952679897	0.082519009715039	0.331941734608987	0.364103111308446	0.34722431764451	0.000459914810110648
AREG	Amphiregulin (schwannoma-derived)	0.496368015784218	0.192823243223898	0.116328939218624	-0.0397119705170904	-0.483379134151846	0.00567384403597965
ARHGAP5	Rho GTPase activating protein 5	0.498546872469763	0.0203619596869179	-0.240525279806824	0.378919153449085	0.108160168196758	0.00230456102356048
ARHGDIG	Rho GDP dissociation inhibitor (GDI	234.936.810.738.290	235.938.401.061.249	197.590.934.302.818	216.784.916.203.856	271.931.876.487.024	0.00204223695950694
ARID4A	AT rich interactive domain 4A (RBP	-198.245.345.577.294	-171.164.056.355.011	-0.795688706194094	-0.297738201034738	-163.083.556.431.746	1.41E+07
ARID5A	AT rich interactive domain 5A (MRF	-0.737592758639332	-0.40132980236182	-0.35486131902213	0.288249751265751	-100.480.642.653.320	0.000349463414234898
ARID5B	AT rich interactive domain 5B (MRF	0.705033610337034	0.630065348998054	0.239440699864863	0.262596901250621	0.659362968932051	0.00125651204256112
ARID5B	AT rich interactive domain 5B (MRF	-0.635381604581955	-0.092647200061639	-0.0359466775044141	0.172757247404303	-0.4909784486549	0.00394081106526024
ARID5B	AT rich interactive domain 5B (MRF	0.0335274801922356	-0.187650866478162	-0.633057166919348	-0.389932207105003	-0.424647631685480	0.00405073033288151
ARL3	ADP-ribosylation factor-like 3	131.624.804.747.327	142.081.046.847.705	112.742.092.255.738	143.246.621.001.871	179.728.405.722.425	0.000331778499252347
ARPC1A	Actin related protein 2/3 complex, su	0.670931135619851	0.675630320754512	0.150735172807177	0.310593140247863	0.4395326839222	0.00198806256985483
ARPC1B	Actin related protein 2/3 complex, su	-0.822898904453439	-0.778079067081594	-0.5371485318066	-0.80635595084003	-117.251.204.325.992	0.00104437814865756
ARPC3	Actin related protein 2/3 complex, su	-112.703.730.921.721	-121.158.104.370.094	-16.790.534.872.653	-147.681.309.975.900	-12.986.956.669.172	0.00431152821259294

ART1	ADP-ribosyltransferase 1	-0.0701223134117881	-0.120006102821665	-0.671616341007839	-0.574123657828147	-0.218442886242861	0.00193252432623413
ART3	ADP-ribosyltransferase 3	219.451.736.226.892	222.015.059.114.561	144.482.396.840.446	160.939.130.979.364	279.877.076.624.506	2.63E+06
ASAH1	N-acylsphingosine amidohydrolase	0.790761966393692	101.598.148.068.859	0.170133038362353	0.674711966716733	0.757237840242638	0.0055826066613132
ASB7	Ankyrin repeat and SOCS box-conta	-0.431929371850365	-0.216786149419724	-0.0358519651946584	-0.0947856196095265	-0.274772735848558	0.00173859514550309
ASCC3	Activating signal cointegrator 1 com	-0.409107664286619	-0.339883697247155	-0.715022447000658	-0.737245852230053	-11.220.665.829.777	0.00124528123024604
ASF1A	ASF1 anti-silencing function 1 homc	-186.503.138.351.877	-160.138.373.953.214	-130.539.363.355.117	-114.596.381.433.263	-154.760.507.109.836	0.00462162215041814
ASNA1	ArsA arsenite transporter, ATP-bind	0.881935358057041	0.645717688162591	0.416150048058476	0.453713449235128	0.675493203831295	0.00343733477474863
ASPN	Asporin (LRR class 1)	0.872271916339373	0.788347837103232	0.462022197763747	0.634656794066863	141.647.811.199.626	2.41E+09
ASTN2	Astrotactin 2	-0.172570687585227	0.000239673089334677	-0.123991906541441	-0.0375435144340831	0.238015181573927	0.00578035040125795
ATF7	Activating transcription factor 7	0.268951994738687	0.148750953390415	0.106115708956147	-0.187310605715219	-0.0340809866877568	0.0030030962942334
ATF7IP2	Activating transcription factor 7 inter	0.762537899855129	0.645593456275395	0.195912302949027	0.338523312763470	117.050.127.534.525	0.00465468874796923
ATG16L1	ATG16 autophagy related 16-like 1	-0.430591664997529	-0.0950328512612548	0.156112591888804	0.077865566274025	-0.607607510780644	0.00389210460592083
ATG4B	ATG4 autophagy related 4 homolog	0.353888429834205	0.169636224534743	-0.171306454063753	-0.098829357720617	-0.0864774169147339	0.000363636358347667
ATG5	ATG5 autophagy related 5 homolog	-0.907016275042815	-0.607433314647028	-121.037.844.353.770	-0.929637872956951	-148.388.404.089.106	0.000896401988151784
ATN1	Atrophin 1	0.221380195593077	0.643861488758728	0.520467793308215	0.728317927205363	0.707344198160094	0.000392688318543317
ATP11B	ATPase, Class VI, type 11B	-101.651.330.711.155	-0.850398440340916	-0.471703514055021	-0.434685320554896	-0.992273085437032	0.000115039009005505
ATP2B2	ATPase, Ca++ transporting, plasma	-0.145698374891509	-0.00975365301106098	0.0849069586225913	0.0812821152819977	0.272657312943945	0.00475740470895766
ATP5A1	ATP synthase, H+ transporting, mitc	0.585583801871767	0.431898049859617	0.0117551187350494	0.266041328723054	0.361620896281329	0.00567740410888186
ATP5L	ATP synthase, H+ transporting, mitc	-0.155903425682663	-0.316531511469183	-0.59689804762383	-0.456607128142424	-0.412376025474767	0.00482003082163866
ATP6V0A4	ATPase, H+ transporting, lysosomal	134.797.938.502.691	132.868.395.989.237	115.934.664.348.040	116.875.148.614.271	174.602.202.463.125	0.006058890301696
ATP6V1H	ATPase, H+ transporting, lysosomal	0.451390240980285	0.768014336240403	0.330559648453654	0.616663627564112	0.697153970788339	0.00391073827312487
ATPAF1	ATP synthase mitochondrial F1 com	-0.135982664337774	-0.41885307048008	-0.642424289771383	-0.45023515983574	-0.453761156702658	0.00472940167131633
ATRX	Alpha thalassemia/mental retardatio	-112.610.407.732.170	-103.557.565.252.758	-0.540109772150941	-0.576326862790988	-123.037.641.838.265	0.000650072578167706
ATXN10	Ataxin 10	0.0580738683086087	0.202343181423267	0.462302137297083	0.436466251008751	0.25825027531759	0.00443148450910247
AURKB	Aurora kinase B	-0.0941980159138406	0.321011736774367	0.451824628702581	0.296461176654854	-0.0027510749923747	0.000200618991080111
AVPR1B	Arginine vasopressin receptor 1B	0.551108388358852	0.745990907899203	0.402007031506877	0.520272060575425	103.587.849.695.226	0.000385857808449902
B3GNT1	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-ac	202.264.002.285.780	187.096.001.284.075	178.860.209.838.632	178.747.769.626.989	236.768.754.811.831	0.00203480794497356
BACE2	Beta-site APP-cleaving enzyme 2	171.580.644.697.134	153.121.711.719.388	112.230.319.620.439	122.702.808.949.865	178.516.709.010.919	0.000786475901867444
BAG4	BCL2-associated athanogene 4	0.177873639950019	0.207568564778091	0.298541973201436	0.438453471620665	0.77805683918246	0.00457455282284363
BAIAP3	BAI1-associated protein 3	0.821976255166668	0.570156732257397	0.763430607189409	0.973039337093863	121.380.012.990.825	0.00506752597435142
BAT1	HLA-B associated transcript 1	-0.238992881940087	-0.193746950814984	0.136453749554680	0.254398716079797	0.0356036057229016	0.000952161646489007
BATF	Basic leucine zipper transcription fac	-0.804617076182505	-0.46703490917917	-0.413098416843032	-0.943242410894623	-132.471.841.171.082	0.00082423618077162
BBS1	Bardet-Biedl syndrome 1	125.475.895.626.109	117.006.992.036.801	0.913272457274759	100.728.892.698.419	146.996.065.380.565	0.00067656983890482
BCAP31	B-cell receptor-associated protein 3	0.71317519864294	0.681114664881269	0.129234266804534	0.458252821526209	0.57719830494293	0.00451556362005343
BCAT1	Branched chain aminotransferase 1	0.53035923508935	139.813.275.094.176	0.54177687449531	119.580.972.521.352	112.125.546.565.333	0.00553277135440057
BCL11A	B-cell CLL/lymphoma 11A (zinc fing	0.499355223143231	0.704809667238854	0.346133702379926	0.410928557528737	0.937139299651822	0.000106523254037018
BCL2L2	BCL2-like 2	0.0965762777671914	0.150551854181850	0.349367683579980	0.728063296190533	0.591892551412536	0.00276550057484010
BCL6B	B-cell CLL/lymphoma 6, member B	-0.0780602236266627	-0.0969419172701047	-0.468582975802535	-0.347681958694899	0.112487069352916	0.00379676478478479
BCL7C	B-cell CLL/lymphoma 7C	0.090894389582728	0.00226816743830643	-0.345201623490222	-0.0584923288625556	-0.1448432235411	0.00137129185743152
BDH2	3-hydroxybutyrate dehydrogenase, t	0.0017632881256523	0.113857070703363	0.354049268064038	0.0153948048077365	-0.810179731165959	9.01E+06
BFAR	Bifunctional apoptosis regulator	-0.881812381892784	-122.220.232.878.048	-135.548.520.590.382	-123.969.501.355.311	-128.483.423.168.085	0.00300055271218594
BGN	Biglycan	0.96492604022867	0.939780739097293	0.824987164611137	0.918741330285675	143.098.330.978.590	0.000221270967286681
BGN	Biglycan	0.962802334096668	0.954073909610844	0.949393822598186	0.881661139038935	139.274.490.401.857	0.00306731613499322
BIN1	Bridging integrator 1	0.26217063395124	0.387314652011596	0.685856457920503	0.612809432548658	0.0497458142671648	9.03E+08
BIN2	Bridging integrator 2	-0.268501062320875	0.360568369782474	0.404452451249462	-0.0158244779520538	-0.90159771758739	0.00554633041494127

BIRC3	Baculoviral IAP repeat-containing 3	-150.968.270.358.612	-127.210.256.850.667	-0.27415946235753	-0.608589352105762	-146.081.729.616.666	4,76E+06
BIRC5	Baculoviral IAP repeat-containing 5	-0.349292453668373	-0.530538702013568	-0.539520343645795	-0.228657655315762	-134.802.475.671.009	1,42E+09
BLM	Bloom syndrome	-0.353540141854486	-0.0322434819981334	0.102817233320252	0.145322800876677	-0.241107494581654	0.00591935344201164
BNC2	Basonuclin 2	0.341570781013006	0.349803081799129	0.348839757001514	0.347587575237265	114.784.410.780.429	5,76E+07
BRAP	BRCA1 associated protein	-0.187418196995344	0.0176890508750398	-0.242155892767855	0.209129436726620	0.225068091372140	0.00250280473594202
BRCC3	BRCA1/BRCA2-containing complex	-0.370878669965808	-0.927615246906952	-0.776625198667024	-106.201.266.261.053	-166.046.261.026.133	4,41E+09
BRD9	Bromodomain containing 9	0.0497098158214595	-0.302360611249905	-0.371617863493804	-0.42405508109168	-0.446703931890616	0.000777635358039105
BRDT	Bromodomain, testis-specific	183.917.616.180.933	222.552.302.171.078	154.328.602.848.101	175.958.086.545.164	209.568.444.392.458	0.00438558021667493
BRI3	Brain protein I3	158.071.362.567.848	163.285.635.159.765	0.945676504849782	142.106.148.859.341	135.107.628.277.310	0.00320292274364106
BRWD1	Bromodomain and WD repeat domain	-0.70796889973849	-0.808352409177094	-0.322289195100012	-0.0504694083555056	-110.978.261.082.440	0.000460588016267727
BRWD1	Bromodomain and WD repeat domain	-0.484381097057066	-0.233343829307099	-0.149180724504129	0.167979488623261	-0.405601762031167	0.00492068847438441
BTF3	Basic transcription factor 3	-108.461.336.515.886	-126.715.296.938.706	-152.429.939.066.370	-111.265.695.176.131	-135.036.915.920.076	0.00151467333135344
C10orf104	Chromosome 10 open reading frame	-102.933.339.502.741	-0.496107000399887	-0.202637545283107	-0.702011455036118	-0.664301531552427	0.00307822799388504
C10orf12	Chromosome 10 open reading frame	-0.212700325060950	-0.187785918675615	0.0661661834737824	0.187261075260398	-0.00112458076643340	0.00259536405667857
C10orf22	Chromosome 10 open reading frame	146.418.392.695.644	135.704.832.198.906	0.842964758144915	114.989.736.819.067	128.797.074.169.033	0.000331685748149004
C10orf38	Chromosome 10 open reading frame	0.88232968858034	0.595460232444314	0.794221110599846	0.7445359396835	137.539.586.808.620	0.00287448945728146
C11orf49	Chromosome 11 open reading frame	0.866567649453111	0.951799991651535	115.317.831.918.551	168.330.906.191.959	123.490.408.933.956	0.00051007930330649
C12orf24	Chromosome 12 open reading frame	-0.0192297367591979	-0.0507736511242625	-0.55342318543807	-0.283859718179872	0.73572650282886	4,84E+07
C12orf26	Chromosome 12 open reading frame	-0.708032195134858	-0.648776024483847	0.0656258281278338	0.0912400101249333	-0.360653621338955	0.00471923494220807
C12orf4	Chromosome 12 open reading frame	-0.389946478525879	-0.390894031726651	-0.613319326208676	-0.474043621128731	-105.843.687.997.415	3,11E+09
C12orf44	Chromosome 12 open reading frame	-0.113527009187036	-0.0548060586916354	-0.374694869540802	-0.145210435059435	0.163978995168649	0.005757537779047
C14orf106	Chromosome 14 open reading frame	-0.756467628196989	-0.703631084063716	-0.466402868133606	-0.534121952996009	-105.981.039.635.074	2,12E+09
C14orf119	Chromosome 14 open reading frame	0.319965884097989	0.00429862421167119	-0.236498040301835	-0.336717552395841	-0.328230960435099	0.000601435689078107
C14orf79	Chromosome 14 open reading frame	0.47840797182604	0.118154726179665	0.0437176089839678	0.0945375753081387	-0.214331782699134	0.000479731375657029
C15orf17	Chromosome 15 open reading frame	-0.486529480928582	-0.803899168305932	-115.198.583.969.088	-0.874703653884727	-0.852869353818838	0.000958916291042553
C16orf5	Chromosome 16 open reading frame	0.352910595085917	0.451310172856797	0.374040841265244	129.214.602.274.095	0.979823413327145	0.000593259977937895
C16orf61	Chromosome 16 open reading frame	-0.0390145587787656	0.0937672141572519	0.252929244431680	0.503858827921901	0.284338723264837	0.00526838289955531
C17orf70	Chromosome 17 open reading frame	0.165641827686125	-0.0176760259124054	-0.37101625363344	-0.136520524834501	-0.126800590787228	0.00189642524154207
C19orf22	Chromosome 19 open reading frame	-0.444275260834479	-0.468217985423949	-0.987183822223795	-0.917985488234305	-109.111.445.925.850	0.00397387090226527
C1orf102	Chromosome 1 open reading frame	0.796417426552169	0.897186871423039	0.69023277788313	0.555524691369389	135.857.259.246.061	0.0001937790772943
C1orf114	Chromosome 1 open reading frame	0.332258325884602	0.349719370861392	0.271319611522416	0.174175177045061	104.735.322.817.964	6,10E+07
C1orf119	Chromosome 1 open reading frame	0.143504211601927	-0.0333166259363619	-0.151385369216626	-0.0288432515149815	-0.386536758834025	0.00111691865087409
C1orf156	Chromosome 1 open reading frame	-0.758767226475134	-102.316.951.818.828	-0.345389426261556	-0.645220618555257	-173.919.287.372.126	0.00106297570739518
C1orf183	Chromosome 1 open reading frame	0.94751465799404	0.742557576759254	0.510785349860488	0.376525554919031	0.63107664449336	0.00185097526024862
C1orf201	Chromosome 1 open reading frame	113.583.189.296.901	0.803137570231148	0.525800064279947	0.657986589552872	111.996.939.417.165	0.00253279284169477
C1orf82	Chromosome 1 open reading frame	-0.489462676015295	-0.921335122463113	-0.301027683826155	-0.0977260715556993	-0.361263122015004	0.00125830091954332
C1QB	Complement component 1, q subcomponent	227.951.335.656.066	25.192.302.200.769	231.577.829.984.781	267.618.488.906.971	32.534.192.292.504	0.00101629721413726
C1QTNF5	C1q and tumor necrosis factor related	0.445755808562020	0.371794069614555	0.392135846523208	0.717496526921093	0.956302652101113	0.00129761113974306
C1S	Complement component 1, s subcomponent	157.751.337.048.447	170.698.951.039.394	108.252.685.177.682	161.312.701.182.006	208.188.097.682.132	7,16E+09
C20orf11	Chromosome 20 open reading frame	0.228257583522661	0.224498567285845	-0.258043279140941	-0.0652993333157282	0.161354044367929	0.00180888458938871
C20orf28	Chromosome 20 open reading frame	252.218.365.539.427	228.895.836.510.294	19.814.846.531.216	179.671.833.353.876	272.329.262.835.580	0.0027730004871371
C20orf39	Chromosome 20 open reading frame	0.499129657451967	0.367678384351687	0.0221152690498401	0.140083804176396	111.295.266.093.953	6,70E+08
C21orf104	Chromosome 21 open reading frame	0.64827556564703	0.439889039977302	0.177404627713379	0.307748066827672	0.361237175455288	0.000823349900629211
C21orf7	Chromosome 21 open reading frame	-0.401514213152908	-0.323592516776742	0.101838921903521	0.0236575373517358	-0.168221568029836	0.00223276587387425
C22orf30	Chromosome 22 open reading frame	-178.451.296.537.853	-168.628.831.848.020	-0.801339662269503	-0.14678334076715	-152.347.886.324.795	2,37E+05

C2orf32	Chromosome 2 open reading frame	0.684913035095587	0.381146245178704	0.376613037946742	0.650604612548804	135.331.762.906.145	7,42E+08
C2orf37	Chromosome 2 open reading frame	-0.138118995179529	-0.0863346838142497	0.0289443308919177	-0.07943688136429	-0.509162948965029	0.00379261767662984
C2orf42	Chromosome 2 open reading frame	0.842776871327849	0.729492291985414	0.407914214597114	0.496621305339782	102.911.532.610.093	0.00598095199533275
C2orf43	Chromosome 2 open reading frame	-0.517995767715375	-0.586172025641825	-0.505708099851148	-0.100808485725745	-104.432.396.006.698	0.000403469476997309
C3	Complement component 3	0.509201394109256	0.299412137061729	0.288855953581174	0.316920126727159	0.851645681497774	2,16E+09
C3	Complement component 3	102.296.388.851.688	0.620997653891350	0.537032183967798	0.746490593942793	121.631.182.427.038	0.00142796812514993
C3orf42	Chromosome 3 open reading frame	-0.838192897881406	-0.717041450063361	-0.753689279239421	-112.653.428.641.424	-163.322.623.306.889	0.00144914180352374
C6orf145	Chromosome 6 open reading frame	162.861.255.770.548	141.518.573.249.558	0.905962796828029	0.899102494254301	143.196.067.815.762	6,25E+09
C6orf15	Chromosome 6 open reading frame	-0.406893293759126	-0.167227818691411	0.0468970471911473	0.147421641127125	-0.178528639035946	0.00279751684506727
C6orf194	Chromosome 6 open reading frame	0.123719351367795	0.145902723325787	0.225053995203297	0.626612044737263	105.499.301.848.864	0.00192843937874924
C7orf10	Chromosome 7 open reading frame	104.191.360.026.357	134.430.180.399.162	106.332.412.877.990	128.971.412.578.229	159.258.522.341.102	0.00077859763725935
C8orf41	Chromosome 8 open reading frame	-0.242307190666830	0.143358723848118	0.42957099109012	0.490070667385017	0.275083386682497	0.00022691620277275
C9orf116	Chromosome 9 open reading frame	0.211425124640138	0.174898866139703	0.0329238830730016	0.405852992373015	160.224.267.091.697	1,05E+09
C9orf3	Chromosome 9 open reading frame	154.803.938.519.138	134.761.737.155.266	100.477.791.427.284	118.691.644.442.576	204.943.331.579.685	5,08E+07
C9orf58	Chromosome 9 open reading frame	250.339.934.707.819	253.208.986.344.215	201.965.808.832.587	237.979.039.011.532	300.167.336.572.869	6,87E+09
CA10	Carbonic anhydrase X	0.350730700372393	-0.0133313868756507	0.153549978495182	0.215044535208226	0.726092596981073	0.000778152767276546
CA12	Carbonic anhydrase XII	255.297.024.379.390	260.800.022.472.382	199.546.549.728.873	224.027.349.689.148	262.996.431.696.474	0.00122197373598609
CA14	Carbonic anhydrase XIV	-0.138276745213407	-0.140119340927415	-0.639359266984585	-0.512916972233124	0.217154190378420	2,77E+09
CA4	Carbonic anhydrase IV	121.847.429.413.858	109.772.516.311.093	0.542520265628024	0.517053387766587	171.785.621.026.477	8,02E+07
CABP5	Calcium binding protein 5	-142.292.201.651.966	-0.71384001942301	-0.660311101283795	-0.657197800359444	-177.699.270.711.293	0.00145675364527834
CACNA1C	Calcium channel, voltage-dependen	-0.0239818315715695	0.121387697620873	0.466473209750243	0.58467613053773	0.605340198890574	0.00361080094156252
CACNA1I	Calcium channel, voltage-dependen	-0.153288657802502	0.050752269772023	0.361225486581284	0.220092546007996	-0.459711324998663	0.000253214631812159
CACNG3	Calcium channel, voltage-dependen	0.654368876946252	0.905841038010385	0.303994237591401	0.416491294206583	138.196.430.258.757	5,00E+09
CADM1	Immunoglobulin superfamily, memb	246.777.984.146.674	204.375.029.953.481	195.384.398.416.617	142.405.996.249.884	252.184.522.576.878	0.00336832882752088
CALB1	Calbindin 1, 28kDa	0.896846569954477	0.875593781592285	0.402346496390875	0.593400377448563	184.802.504.854.046	1,08E+05
CALB2	Calbindin 2, 29kDa (calretinin)	0.329022517606585	0.207720988911002	-0.12624022583459	-0.382413230531944	0.173940873163188	0.000346388715514576
CALD1	Caldesmon 1	153.017.533.214.980	156.194.698.196.463	104.209.146.656.532	121.601.196.235.249	203.497.856.961.384	5,20E+09
CAMLG	Calcium modulating ligand	0.500183914181615	0.346259667441528	0.0795834446400864	0.235344215454736	0.322551111858247	0.00516992320385448
CAND2	Cullin-associated and neddylation-d	118.002.891.814.917	0.703135890737333	0.458261250378546	0.515792051389723	0.387474171680849	0.00142602706752006
CARD8	Caspase recruitment domain family,	-0.192273322854524	-0.0702294113166172	0.304713366036745	-0.051795178015447	-0.300819394856278	0.00295204261785511
CARTPT	CART prepropeptide	0.832257285036388	0.591434807668514	0.347219017938969	0.751872472858842	105.516.413.406.100	0.000688731703744638
CASP1	Caspase 1, apoptosis-related cystei	-0.538218247508556	-10.438.009.105.832	-204.818.196.063.258	-1.901.368.379.929	-21.636.489.278.708	0.00112817565436566
CASP4	Caspase 4, apoptosis-related cystei	-234.822.607.971.039	-203.155.067.276.676	-180.797.891.597.968	-190.133.219.185.858	-243.405.379.753.502	0.000383508553090824
CASP5	Caspase 5, apoptosis-related cystei	-0.57559186246958	-0.804856112803229	-116.509.984.467.692	-0.946222772666907	-157.275.319.450.369	0.001059598569625
CAV2	Caveolin 2	107.383.327.571.435	107.411.366.837.544	0.49998222352136	0.7726957804969	125.233.486.672.699	1,30E+09
CAV2	Caveolin 2	0.229662214871448	0.312370156955634	0.303751079762631	0.0446766602154251	0.897055424443822	0.000792162631386697
CBFA2T2	Core-binding factor, runt domain, al	-0.570239252261366	-0.57299718786154	0.053005812553727	-0.187380823491678	-0.535871675032311	0.00463076496416497
CBLN1	Cerebellin 1 precursor	227.698.703.430.813	245.483.114.677.264	187.525.075.313.760	206.883.566.701.105	279.890.611.107.357	0.00128643408667707
CBX5	Chromobox homolog 5 (HP1 alpha)	0.82664295727718	0.507243076668749	0.547221470566326	0.350877801292056	0.711313974732614	0.00445843499767254
CCDC113	Coiled-coil domain containing 113	0.0140377235301362	0.200309013697006	-0.339627558689293	-0.0107501529010914	0.679499687041451	0.0013090354148039
CCDC34	Coiled-coil domain containing 34	-0.296686700230909	-0.234592564211940	-0.684794554918909	-0.50595147524738	0.425647549557372	2,76E+09
CCDC6	Coiled-coil domain containing 6	-0.413272536620912	-0.0552845060786773	0.248718745880520	0.244087019084081	-0.317000867754006	0.00194111890400215
CCDC68	Coiled-coil domain containing 68	0.689564172647099	0.764545118637654	0.0418028663903202	0.444598086903541	0.982568838860029	0.000404343543395356
CCDC74B	Coiled-coil domain containing 74B	0.716391435660524	0.879570735031851	0.771453008122033	0.74058979418416	172.268.304.158.304	6,45E+07
CCDC82	Coiled-coil domain containing 82	-107.178.766.131.208	-120.743.985.615.473	-0.378565551134697	-0.255043747635376	-0.753551206870016	0.000144879077939802

CCDC93	Coiled-coil domain containing 93	-0.520622168777311	-0.426120161147783	-0.884296854712164	-0.714403453438154	-144.575.519.306.695	0.000257374938359851
CCK	Cholecystokinin	-0.221355611287283	0.166749456386957	0.0368557617082499	-0.228731915241496	0.998345325259355	1.88E+09
CCL2	Chemokine (C-C motif) ligand 2	219.537.905.926.105	264.214.950.075.298	191.295.999.947.224	221.482.848.357.204	306.239.683.655.448	4.98E+09
CCL21	Chemokine (C-C motif) ligand 21	156.828.912.691.127	189.313.349.060.858	159.914.955.054.942	158.499.891.907.818	262.771.517.173.032	1.34E+07
CCL25	Chemokine (C-C motif) ligand 25	-0.308424884747634	0.148071245451050	0.295125236411940	0.269692612836150	-0.110592152136558	0.000317299014451199
CCNB1	Cyclin B1	0.229330499220829	0.0894956499785674	-0.188781412274411	-0.160012355421816	0.504613946137335	5.05E+09
CCND1	Cyclin D1	146.468.720.319.871	142.552.297.824.810	0.517216728614912	108.733.100.306.088	130.767.808.365.788	0.000224486456057680
CCND2	Cyclin D2	-126.976.810.418.184	-106.840.292.039.479	-0.56544867391869	-0.96459632565934	-121.179.762.089.380	0.00318899242247055
CCNJL	Cyclin J-like	0.0428877374568663	0.17660480364918	-0.391382160733324	-0.287380694942985	0.401567259301422	3.61E+09
CCNL2	Cyclin L2	-0.97352758535326	-118.056.655.058.683	-159.694.778.711.734	-139.709.174.206.822	-118.510.654.750.149	0.00101865862973918
CCR2	Chemokine (C-C motif) receptor 2	-181.210.642.745.057	-135.706.287.401.267	-0.661433745704749	-110.322.901.799.969	-159.574.502.226.736	0.00318657929051786
CCR5	Chemokine (C-C motif) receptor 5	-202.289.186.869.492	-168.884.372.027.983	-120.782.648.192.378	-104.908.087.607.360	-200.661.651.432.295	0.0013761986342144
CCT6A	Chaperonin containing TCP1, subun	-0.86118789271058	-0.867192671209848	-0.412884069650005	-0.199697306267387	-0.547986073843301	0.000291532792808216
CD109	CD109 molecule	0.201913398043167	0.165181554727100	0.288859571438209	0.473267707757704	0.97716642007927	0.000469412896791724
CD160	CD160 molecule	-0.158640347457790	-0.209617734431208	-0.743144681476615	-0.623194104143136	-108.036.882.681.064	7.29E+08
CD163	CD163 molecule	0.0566201362684488	0.150432525819164	-0.545427171746882	-0.374610656226092	0.572325445931933	2.76E+07
CD180	CD180 molecule	-0.277462741085077	-0.0358065707468313	0.00108977696222082	0.0102239465240761	-0.686809191134114	0.000666018082241041
CD226	CD226 molecule	-185.212.738.697.761	-180.760.858.230.293	-142.862.292.042.431	-120.158.030.644.317	-252.123.817.366.350	8.57E+09
CD274	CD274 molecule	0.716782555246741	0.78332632064405	0.237916379055768	0.555685516698242	0.677475761904401	0.00116749498101869
CD276	CD276 molecule	0.153985436511964	0.146064189955025	0.0488121941070573	0.128544826461891	0.560693744012813	0.00222090262824646
CD36	CD36 molecule (thrombospondin re	-0.197469296673958	0.354884525132173	-0.219947787961383	-0.310011315518094	-0.4332361597377	0.000774079858511262
CD40LG	CD40 ligand (TNF superfamily, mem	-0.296224450926001	-0.363992302197194	-0.172460263784627	-0.321598165438472	-0.841871969927447	0.00243517654962684
CD44	CD44 molecule (Indian blood group)	-114.610.347.281.923	-113.205.169.041.027	-0.708118616435254	-0.908800870676427	-122.023.266.605.492	0.000420239532886849
CD44	CD44 molecule (Indian blood group)	-0.609501140039935	-0.515119185145132	-0.436434554913785	-0.134854913154761	-135.096.775.705.340	0.00163850691749843
CD59	CD59 molecule, complement regula	20.684.913.040.318	184.033.073.076.974	138.039.583.327.146	159.997.040.093.761	177.832.075.508.858	0.00142342890531516
CD69	CD69 molecule	-282.347.781.819.624	-238.549.916.580.550	-352.027.595.031.135	-333.118.921.376.369	-378.317.991.551.930	0.000182408498345794
CD84	CD84 molecule	-130.623.091.974.184	-118.466.943.820.081	-109.996.151.489.918	-121.651.912.941.984	-2.047.966.601.626	0.00114394287985037
CD8A	CD8a molecule	-206.758.174.374.224	-179.789.596.333.496	-10.937.175.782.127	-163.462.800.502.063	-233.958.972.944.103	0.00202364310133988
CD8B	CD8b molecule	-0.656740352427352	-0.505510235444792	-0.842905661661124	-0.820728720726055	-201.512.390.509.986	6.52E+05
CDC16	Cell division cycle 16 homolog (S. ce	-0.829237277547001	-0.687349195133758	-0.153424260905669	-0.110396230721791	-0.631124126737013	5.83E+09
CDC20	Cell division cycle 20 homolog (S. ce	0.709402460267932	111.449.760.771.410	0.151494507811501	0.394186107160585	129.616.396.203.914	0.000851812048970061
CDH12	Cadherin 12, type 2 (N-cadherin 2)	-22.675.239.777.013	-150.240.559.260.446	-145.337.247.524.015	-116.368.003.722.406	-222.345.992.857.916	0.000122799583298264
CDH13	Cadherin 13, H-cadherin (heart)	0.235791777549788	0.117730492888618	-0.177587638080581	0.049841213962095	0.77400504211009	3.93E+09
CDH16	Cadherin 16, KSP-cadherin	248.942.615.478.651	25.684.313.865.737	228.942.748.820.377	233.849.312.476.717	299.694.418.954.753	0.00428661191620986
CDKN1B	Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B	-0.235709089460511	-0.192057516318762	-0.0112285302865765	-0.0286656690575752	-0.676814377679092	9.45E+09
CDKN3	Cyclin-dependent kinase inhibitor 3	0.442809717565769	0.516334406706733	0.0096995076885594	0.0496563160069084	16.426.458.781.365	7.05E+02
CDSN	Corneodesmosin	179.956.542.199.352	185.051.047.259.844	176.928.164.493.409	173.943.656.055.161	256.851.355.613.289	0.000575313068169087
CENTA1	Centaurin, alpha 1	0.133705322906574	0.356416554841347	0.581563442750577	0.537551683133384	0.581185817598174	0.00303900918625977
CENTG1	Centaurin, gamma 1	0.856775500908998	0.913032366408742	0.994820033454256	0.367533641844644	0.765517927150039	0.00293917122053878
CEP110	Centrosomal protein 110kDa	-101.995.983.827.071	-0.854190174752441	-141.762.068.935.786	-0.876412820047518	-172.441.736.760.936	3.25E+09
CEP27	Centrosomal protein 27kDa	0.274584063567393	0.119045845148390	-0.184419722144932	-0.253027911661970	0.165188685089702	9.78E+09
CETN3	Centrin, EF-hand protein, 3 (CDC31	119.492.460.397.595	126.697.875.570.691	106.241.122.347.893	144.078.690.688.981	181.663.484.813.391	0.00133181325016434
CFI	Complement factor I	117.153.963.311.926	128.833.951.719.235	0.792096310910447	0.876430621474046	151.711.974.177.158	0.00413760543080415
CHD2	Chromodomain helicase DNA bindin	-0.310419958312086	-0.433048384655604	-104.501.201.558.057	-0.961615836797757	-0.881248626570721	0.000118688485592924
CHD2	Chromodomain helicase DNA bindin	-0.823089034123664	-103.611.855.986.780	-163.786.808.156.118	-115.198.311.531.905	-113.678.196.243.454	0.000546367612477301

CHD8	Chromodomain helicase DNA binding protein 8	0.0526625240282741	0.23979292777693	0.103897147282564	-0.306929447950963	-105.612.618.953.025	0.000299991989575633
CHFR	Checkpoint with forkhead and ring finger domain	-0.513800078815486	-0.203614246712057	0.0580022890088838	0.154768967894304	-0.148830337306869	0.00322655770328359
CHRD	Chordin	0.291863126727202	0.216353978255516	0.0224224150515586	-0.25268968462422	0.746468193543532	0.000328133344586245
CHRM5	Cholinergic receptor, muscarinic 5	-0.059847700448373	-0.0617465986596244	-0.367355922982281	-0.491577136403607	-0.335507824058072	0.00323114156391995
CHRNA7	Cholinergic receptor, nicotinic, alpha 7	0.593163201675895	0.56152862755467	0.066892216019981	0.174104678482322	0.427113191752709	8.61E+08
CHST1	Carbohydrate (keratan sulfate Gal-6)	266.275.894.016.166	283.827.223.426.543	246.837.299.317.360	258.517.786.508.575	347.634.503.517.979	0.000506749310747841
CHST11	Carbohydrate (chondroitin 4) sulfotransferase	0.547883695981546	0.481509592177761	0.479931139500437	0.0964962844680206	-0.0170020826906663	0.000990936152913078
CHSY1	Carbohydrate (chondroitin) synthase	0.155846584569242	-0.305089573887909	-0.475440832452987	-0.531637542551146	-101.286.427.636.076	0.000379883897957387
CKAP5	Cytoskeleton associated protein 5	0.436225773066096	0.4433834610555	0.162652706824071	-0.255954576303131	0.353668862574656	0.00466089867913645
CLDN2	Claudin 2	119.186.384.029.036	0.930586767804677	0.355609575227436	0.715487152195397	0.904446364660768	0.000562730137194888
CLEC14A	C-type lectin domain family 14, member 1	0.512698701140235	0.392761118863600	0.490929736705347	0.556196392549803	105.527.419.569.847	0.00165716029657946
CLEC1B	C-type lectin domain family 1, member 1	-123.983.878.782.162	-0.504801845971116	-0.518291630295392	-0.157030608880682	-137.113.842.257.031	0.00337362892310538
CMTM7	CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 7	-0.359844976078157	-0.460802969233264	-0.448371585854197	-0.548252521918255	-0.907981624297448	0.00423235619643482
CNN1	Calponin 1, basic, smooth muscle	208.986.457.631.804	256.975.901.840.158	303.080.957.592.232	279.610.477.071.895	309.936.382.787.527	0.00171845404478648
CNOT2	CCR4-NOT transcription complex, subunit 2	-0.718638471839797	-0.793362859462883	-0.294351143395944	-0.246664207715944	-0.926727099857749	0.0058637396533778
CNOT6	CCR4-NOT transcription complex, subunit 6	0.561194563413646	0.47669391459326	0.0455233025633254	0.305131186297208	0.331378895809117	0.00141017551665641
CNOT6L	CCR4-NOT transcription complex, subunit 6L	-102.669.428.880.433	-130.786.899.276.116	-0.468510711196517	-0.188262100138049	-110.170.298.266.364	0.00353288439095267
CNOT7	CCR4-NOT transcription complex, subunit 7	-104.775.668.376.931	-0.49629549316842	0.0596328058288447	0.110400242265757	-100.174.675.793.299	2.39E+09
COBL	Cordon-bleu homolog (mouse)	0.222657740131957	0.213965702758832	0.243823091940394	0.392261993064626	0.729157114826506	0.000489672575872809
COG8	Component of oligomeric golgi complex	0.543907283567927	0.499960140141187	0.0766640582524739	0.231107747394589	0.564683279832148	0.000723938056250104
COL16A1	Collagen, type XVI, alpha 1	121.291.461.048.889	127.009.281.630.448	0.971214465788884	121.754.738.041.769	172.747.567.273.476	0.000201376831824993
COL1A2	Collagen, type I, alpha 2	280.604.477.751.389	288.715.201.626.152	242.514.073.670.616	274.610.999.890.926	325.540.888.687.701	0.000498337965269254
COL20A1	Collagen, type XX, alpha 1	123.717.266.326.967	135.723.537.625.069	0.558288751260949	0.488637715308532	136.372.786.343.016	0.00195755254357777
COL27A1	Collagen, type XXVII, alpha 1	0.151463072520398	0.277725915266669	0.419546699964498	0.80603602297891	0.969209392855308	2.94E+09
COL4A3BP	Collagen, type IV, alpha 3 (Goodpasture antigen)	-0.369940857473272	-0.0369348706981270	0.03690399753535	0.153873732833996	-0.268500579465991	5.67E+09
COL4A4	Collagen, type IV, alpha 4	0.72946746905036	0.903700576308681	0.312695224108439	0.508595714601498	100.570.823.283.222	0.000802742635935454
COL5A2	Collagen, type V, alpha 2	-0.119122048637658	-0.0450914042012623	-0.55362773729268	-0.407484433615931	0.285588233556938	0.000147109987540235
COL9A2	Collagen, type IX, alpha 2	0.108879837977812	-0.239573066439294	-0.286638239364625	-0.260941862585141	-0.449863501567777	0.00597663337669894
COPS2	COP9 constitutive photomorphogenesis 2	-0.318768126021055	-0.448955435315816	-0.489661257069253	-0.61425679423664	-0.984711370304772	0.00208842251177044
COPS3	COP9 constitutive photomorphogenesis 3	0.401630179032641	0.157491917529665	-0.0755263090217071	0.0439205531261771	0.181708422599736	0.00189028133256481
COPS6	COP9 constitutive photomorphogenesis 6	0.752576501485867	0.418744950343453	0.209718670443994	0.153921363454434	0.212899129418399	0.00185702311239201
COPZ1	Coatomer protein complex, subunit zeta	-0.0215680509241197	0.172939006267479	0.335416771436005	0.431617206105236	0.246083709717931	0.00420108186408437
CORO2B	Coronin, actin binding protein, 2B	147.309.667.108.817	130.120.659.924.753	110.622.724.046.806	133.151.474.775.596	199.866.477.750.289	0.000185605051275983
CORO7	Coronin 7	-0.152727944094618	0.0165641725135375	0.255196003389709	-0.00672431598402653	-0.497149539388312	0.00195524420040882
COTL1	Coactosin-like 1 (Dictyostelium)	-0.375304296403585	-0.222284152342895	-0.86000019886763	-0.76676159774517	-108.621.237.317.146	0.000448806603176086
CPAMD8	C3 and PZP-like, alpha-2-macroglobulin domain containing 8	0.132001407563908	0.132158084437913	-0.435299513064971	-0.301763641970773	0.57337663170343	2.60E+06
CPB1	Carboxypeptidase B1 (tissue)	0.362584976082791	152.181.891.067.073	0.628987417410405	0.763838017010713	120.888.721.252.389	0.00167888504058216
CPEB1	Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 1	164.966.767.952.633	165.036.472.959.812	145.715.506.549.255	151.089.332.449.325	229.683.906.440.529	0.00119416114257783
CPLX3	Complexin 3	-0.306119893205120	-0.0745185361562778	-0.440622916520251	-0.0780221138295326	0.606152456960718	0.000115661638498437
CPT2	Carnitine palmitoyltransferase II	-0.253651589031809	0.165996868779671	0.249848794711026	0.491895326127828	0.224332705441175	0.00067189598779091
CPVL	Carboxypeptidase, vitellogenic-like	0.612787187356655	101.114.535.451.514	-0.0241727388028776	0.0406354111752691	0.302261204971746	0.00129446397360510
CPXM1	Carboxypeptidase X (M14 family), member 1	-0.576015169798292	-0.565264131294144	-0.978007195154033	-0.838533077369399	-0.816419604552653	0.00220614355403655
CRABP1	Cellular retinoic acid binding protein 1	0.0945251150622154	0.231402335045566	-0.104425177686961	-0.111125536752121	0.524797418396927	2.61E+09
CRABP1	Cellular retinoic acid binding protein 1	-0.0980974331635058	-0.100931389854593	-0.0161265555866097	0.0361341520625255	0.54590280902248	0.000105685616278834
CREB5	CAMP responsive element binding protein 5	0.666098887183043	0.00424556230613915	0.167975864955078	0.313896173712518	0.176356250407616	0.00147704310091800

CRH	Corticotropin releasing hormone	-0.170268363603200	-0.263824341697538	0.124784556759560	-0.0613791693672939	0.423339262572466	0.000457989579953955
CRISP2	Cysteine-rich secretory protein 2	260.669.012.593.677	274.991.239.216.537	240.152.461.302.456	250.251.081.954.124	35.796.094.116.065	1.14E+09
CRTAC1	Cartilage acidic protein 1	190.623.470.487.916	220.538.145.182.655	162.498.765.384.475	168.059.878.052.479	228.115.570.459.055	0.00116493895761097
CRTAM	Cytotoxic and regulatory T cell mole	-0.287199011680606	-0.0980498818955426	0.297365680544230	0.123576831587060	0.141270186041542	0.00150618588690766
CRYAB	Crystallin, alpha B	-0.218115720446280	0.0145492790303200	-0.0111070528925856	0.0173144088374951	247.790.223.935.747	4.95E+01
CRYM	Crystallin, mu	236.966.425.330.259	218.853.314.544.296	160.602.222.723.171	164.189.137.822.650	240.623.693.390.152	8.64E+07
CSAD	Cysteine sulfinic acid decarboxylase	-0.175178044210631	0.112647847342403	0.317654350550793	0.408927177312349	-0.125904410015108	0.00180904439111637
CSDA	Cold shock domain protein A	223.406.253.434.602	224.288.041.593.153	158.700.983.508.253	170.901.902.545.617	164.387.216.968.355	0.00286268774833698
CSDC2	Cold shock domain containing C2, F	0.54169556845647	0.251807385661157	0.564255007832271	112.497.132.770.006	0.154415152940009	0.00509177813063222
CSGICA-T	Chondroitin sulfate glucuronyltransf	0.451769025233176	0.598162447919574	0.529343400743762	0.352344018165629	-0.0391285387288056	0.000543784992740704
CSPG3	Chondroitin sulfate proteoglycan 3 (p	0.271431195523528	0.151016410010832	0.083758716811501	0.25109533895414	0.842303044566777	1.33E+09
CSTF2T	Cleavage stimulation factor, 3' pre-R	0.00638735596300448	-0.326406795707672	-0.353200758092753	-0.251197506086824	-103.366.088.933.750	0.000267601502669333
CTDSPL2	CTD (carboxy-terminal domain, RNA	-0.502057130882908	-0.472669732149406	-0.113457443767151	-0.331315210865245	-0.854275311677324	0.00188383765450000
CTGF	Connective tissue growth factor	0.366313436554495	0.7430808454734	0.795343726724795	101.300.832.754.042	101.740.814.905.592	0.00539773125788153
CTLA4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated	-0.877832310480061	-0.58388935193418	-0.667901644681403	-111.933.727.537.488	-193.303.509.962.609	6.70E+08
CTR9	Ctr9, Paf1/RNA polymerase II comp	-118.123.895.921.157	-0.946043407345633	-0.337723468472103	-0.298983455631004	-0.808768831795329	0.000547751553880387
CTSK	Cathepsin K	183.350.860.959.443	20.379.830.472.885	138.358.620.950.166	119.628.147.369.720	183.083.687.527.685	3.51E+09
CTSL1	Cathepsin L	0.949001338529372	103.880.281.686.774	0.678067152518714	0.741165163889533	123.593.149.691.236	0.00167567999825327
CTSL2	Cathepsin L2	209.369.202.708.257	155.652.732.122.310	138.047.419.987.399	132.538.065.109.393	241.842.041.055.216	0.00564605688217109
CUEDC1	CUE domain containing 1	148.190.035.343.405	183.836.312.577.788	119.536.333.819.937	121.785.217.730.922	189.958.336.639.860	0.000269135265529872
CUL4B	Cullin 4B	-0.86780112035806	-0.77748039370448	0.00240912164394481	0.416995364037988	-0.846706695975652	1.31E+09
CUTA	CutA divalent cation tolerance homod	0.0370071181093909	-0.0513075494299212	-0.262439483160235	-0.40423912688387	-0.266962783013185	0.00554961926519276
CX3CL1	Chemokine (C-X3-C motif) ligand 1	296.976.684.442.633	321.784.763.233.805	273.919.029.116.371	283.707.635.458.319	372.801.830.210.594	0.000554846976936367
CXADR	Coxsackie virus and adenovirus recd	0.488596150267965	0.522448142579565	0.703124498097082	0.92172787774578	132.963.986.022.786	0.000265258283611168
CXCL14	Chemokine (C-X-C motif) ligand 14	100.169.423.528.984	0.90238122703971	0.309676858929094	0.699505432452202	233.055.706.697.689	4.92E+05
CXCL2	Chemokine (C-X-C motif) ligand 2	0.678353510182126	0.770560566383151	0.243672354886395	0.4824101711999	104.226.259.823.638	0.000293685644514240
CXCR7	Chemokine (C-X-C motif) receptor 7	0.310037580700105	0.313669729618194	0.20331223863227	0.406668410473674	0.983809116781855	1.69E+08
CXorf39	Chromosome X open reading frame	-0.524136987349159	-0.670272611716094	-0.67472906144904	-0.488241228715195	-137.368.957.274.816	0.00567524638059222
CXorf9	Chromosome X open reading frame	-238.152.090.583.350	-214.928.503.938.901	-121.839.788.009.129	-174.870.586.486.039	-246.328.177.694.146	2.40E+08
CXXC5	CXXC finger 5	146.799.067.304.026	177.982.997.442.441	122.085.460.225.087	153.965.937.534.519	216.791.849.347.599	0.00386126832479656
CYFIP2	Cytoplasmic FMR1 interacting prote	-203.045.196.991.200	-155.713.708.470.107	-134.688.238.082.618	-0.954358544793037	-206.889.254.530.352	0.00293601615761946
CYP17A1	Cytochrome P450, family 17, subfar	132.382.202.298.314	123.030.959.441.105	135.326.780.104.227	158.025.390.171.310	214.165.406.400.534	0.00225559346722327
CYP27A1	Cytochrome P450, family 27, subfar	289.036.073.514.886	305.947.157.621.486	228.762.586.936.728	250.400.892.612.355	3.167.399.154.712	0.00466078856430149
CYSLTR1	Cysteinyl leukotriene receptor 1	-0.0114066817690834	-0.146151685575739	0.00519394790776645	0.0170388778968113	-0.441197562248728	0.00473186520864231
DACH1	Dachshund homolog 1 (Drosophila)	0.856586709099417	0.81043818588101	0.484856503200957	0.746861868419635	128.263.636.521.766	0.00107506333174148
DAPK1	Death-associated protein kinase 1	0.59943660314854	0.580089425209364	0.147098914500628	0.100566576076472	0.472897646116161	0.000692107021669621
DBC1	Deleted in bladder cancer 1	0.910390232992446	0.656267054410611	-0.0503389416124391	-0.0815515401301808	0.95535681972755	0.00088495131999606
DBI	Diazepam binding inhibitor (GABA r	0.996238927737823	0.838291327118702	0.425295988510216	0.50076231370837	0.728488099200065	0.00286073842173822
DBNDD1	Dysbindin (dystrobrevin binding prot	0.656501523281503	123.098.320.309.267	0.834914506861879	110.529.912.410.560	133.586.979.263.804	0.000470227039717218
DCUN1D4	DCN1, defective in cullin neddylator	-0.197413077936356	-0.17660649787167	-0.781389430090006	-0.562169641129011	-0.0783516219334277	0.00136662603775916
DDAH1	Dimethylarginine dimethylaminohyd	274.007.689.395.459	26.795.523.379.342	182.378.588.540.434	249.467.936.012.054	297.153.748.225.159	0.00204712502610234
DDAH1	Dimethylarginine dimethylaminohyd	0.374972094580781	0.382769676153099	0.599076137869734	0.496645474058212	101.568.083.806.861	0.0025846268670181
DDC	Dopa decarboxylase (aromatic L-am	0.850967988772445	0.762755306173657	0.291817497073117	0.207764709489666	0.609097086201699	9.08E+09
DDEF1	Development and differentiation enh	0.224011889606861	-0.298854155119606	-0.52443371118547	-0.458861113842121	-0.320136187190767	0.000572239940586072
DDIT4	DNA-damage-inducible transcript 4	-0.562416517905394	-0.0647743994576306	0.277725666518584	0.540469846587273	-0.183488648906239	0.00508108189273271

DDN	Dendrin	0.474105231562211	0.286433237598974	0.3766684902971	0.443286284810979	0.991202888889685	0.000170861516302705
DDX3Y	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polype	-0.248640350398028	-0.107810414775916	-0.73287378184762	-0.528510188662125	-0.285824086844328	0.00583976235450817
DEK	DEK oncogene (DNA binding)	-0.196860664029323	-0.303052922468842	-0.74128176770213	-0.557916653657277	-102.562.406.430.008	0.000644038397318516
DENN4C	DENN/MADD domain containing 4C	-0.941377362571756	-0.644438953627407	-0.258180383868503	-0.392427052198579	-0.767390810793441	0.000198417847954081
DEXI	Dexamethasone-induced transcript	-0.057834614643918	-0.0538918115616502	0.0520814490970735	0.239765118873998	0.360246115511486	0.00240726196644243
DHX29	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polype	-146.698.752.210.801	-106.349.349.776.489	-102.211.109.280.667	-0.66131730608285	-106.044.438.399.233	0.00174967163783477
DHX36	DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polype	-0.396285519137801	-0.321583732160372	-0.782201065934749	-0.898295213505466	-0.592306278293452	0.000298924811751873
DIP2C	DIP2 disco-interacting protein 2 hom	126.751.072.145.305	134.723.709.562.541	0.789683205290862	124.398.110.326.537	166.846.133.383.159	0.000233059304466545
DIRAS2	DIRAS family, GTP-binding RAS-like	134.914.728.244.304	113.901.779.899.229	0.646099202917552	0.721139209752596	213.976.647.980.594	3.61E+05
DIXDC1	DIX domain containing 1	0.0718194898221661	-0.0386833948795457	-0.176231072480312	-0.070117605508559	0.415967124138729	0.000958577094353392
KFZp434K18	Hypothetical protein DKFZp434K18	-0.093501191760173	-0.234356239215493	-0.835113315259834	-0.606687937319665	-0.141698980705678	0.000320825453918957
KFZP564J08	DKFZP564J0863 protein	-0.150553871163668	-0.0181561827564241	-0.392653830830728	-0.241795593199119	0.342702503726286	0.00119467288978320
DKKL1	Dickkopf-like 1 (soggy)	184.365.870.392.963	158.555.166.734.651	0.75798795942596	115.254.357.275.544	16.454.510.361.257	0.00359754961451585
DLG5	Discs, large homolog 5 (Drosophila)	0.259908014798057	0.552076791912558	0.86517630416456	0.902058372821077	0.622029613282683	0.00174681414114276
DNAH1	Dynein, axonemal, heavy chain 1	-0.548431043794713	-0.389478173114636	-0.89239455082942	-0.77561728844972	-0.67410220891819	0.00310816011924501
DNAH3	Dynein, axonemal, heavy chain 3	0.356482109906853	0.461832157050821	-0.195740612423439	0.198872232496103	0.547915392578287	0.00289266667162937
DNAH5	Dynein, axonemal, heavy chain 5	-0.103024663743910	-0.124085784849705	-0.688180816706829	-0.519447137803684	-0.400632759543319	0.00125921488094748
DNAJC13	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C	-0.878760226406292	-0.677534266294918	-0.727551863898612	-0.919554925901413	-141.930.510.618.711	0.00103469478670399
DNAL1	Dynein, axonemal, light chain 1	100.211.755.899.103	0.825840570388717	0.643453403078323	0.836734267664113	133.934.219.437.030	0.00144804472820969
DNAL11	Dynein, axonemal, light intermediate	0.621913298660634	0.244824746738488	-0.217060961296215	0.057682215507218	0.56881421326396	0.000148736326688695
DNMT3A	DNA (cytosine-5-)-methyltransferase	-0.225615624307291	-0.120069845288634	-0.629400667174358	-0.492322660339815	-0.481771743076109	0.00587164314226385
DOCK10	Dedicator of cytokinesis 10	-168.713.821.958.468	-168.994.778.061.191	-121.305.785.211.789	-154.289.642.253.011	-205.896.977.820.134	0.00209753808819903
DOLK	Transmembrane protein 15	0.453072788127649	0.452633564252378	0.371131776615741	0.142675984121563	0.701515600682067	0.000516422825507264
DOPEY1	Dopey family member 1	-0.758606588698367	-0.566077644168543	0.000169608789037490	0.0614313856360148	-0.431417334457726	0.00291073070131462
DPYS	Dihydropyrimidinase	155.484.874.519.724	0.900185605556148	0.931217979268554	10.844.864.163.527	192.580.084.419.492	1.10E+09
DRD11P	Dopamine receptor D1 interacting pr	0.83391799540047	0.470113573436829	0.726252345700732	-0.229687497062314	0.846080979639307	0.000834556163742198
DSCR1L1	Down syndrome critical region gene	186.561.089.901.963	175.888.348.323.025	132.437.884.926.624	145.585.929.988.691	210.905.429.693.855	0.000725858696706358
DSCR8	Down syndrome critical region gene	19.930.536.160.499	189.378.005.316.860	127.924.441.552.829	147.161.403.427.221	213.703.321.319.103	0.00200157883221479
DST	Dystonin	0.584367036427719	0.711773252783448	0.469115344900489	0.71233943678432	151.719.643.563.195	4.54E+08
DUSP1	Dual specificity phosphatase 1	0.0606959930782132	0.463896213129968	-0.981809328106005	-0.680508018683288	-0.594945401390084	0.000329022909355103
DUSP1	Dual specificity phosphatase 1	0.329117326388376	0.745983408361245	-0.484700133676794	-0.5149967916896	-0.405614236780478	0.00187855047773698
DUSP7	Dual specificity phosphatase 7	-0.611794389532271	-0.132543133897691	0.0408314898069311	0.0828635262946506	-0.218749687861843	0.00119418915602269
DUSP8	Dual specificity phosphatase 8	0.595878387927229	0.826119406871753	0.237529671705165	0.329851539521885	0.777624267712926	0.00377212223099678
DUSP9	Dual specificity phosphatase 9	0.579934326077011	0.327731128997526	0.403133249586822	0.682425302673568	103.892.737.092.711	0.00352609290126535
DYNLL2	Dynein, light chain, LC8-type 2	-0.0815049388788524	-0.217637812668375	-0.502653958678529	-0.370085217315251	0.217493247199917	0.000372428324495708
DYRK3	Dual-specificity tyrosine-(Y)-phosph	0.66368640462781	0.598901409463077	0.224784092801353	0.271494292827985	0.762491716053894	0.000191889886497903
EBAG9	Estrogen receptor binding site assoc	-0.52501663848818	-0.120817784648604	-0.0518556629778012	0.146920722103415	-0.432360254288960	0.00303729518055527
EBNA1BP2	EBNA1 binding protein 2	0.559904089642932	0.227732412964446	-0.0767796090766295	0.135889819279924	0.272564433877486	0.00137009920019431
ECHDC3	Enoyl Coenzyme A hydratase doma	164.947.197.032.126	145.409.983.126.229	112.211.640.387.024	136.506.168.398.442	176.144.608.740.764	0.00571265807144288
EDG7	Endothelial differentiation, lysophos	-0.3135042329553843	-0.177252038372028	0.180841288615293	0.159171514603151	-0.078101718990179	0.00450627921766107
EDNRB	Endothelin receptor type B	0.284104741469844	0.482340004175347	0.13367659737408	0.355112667336694	0.660580725205767	0.000759858465399504
EEF1D	Eukaryotic translation elongation fac	-12.105.950.701.319	-145.374.149.673.645	-181.337.004.555.656	-173.187.283.449.542	-152.385.758.631.597	0.00122807686504493
EFEMP1	EGF-containing fibulin-like extracellu	123.010.774.204.136	11.530.842.745.082	108.899.479.609.225	129.529.012.941.747	166.428.750.097.560	0.00318336712520195
EFNA1	Ephrin-A1	226.771.127.476.795	258.660.412.050.434	210.739.149.359.415	226.109.890.361.587	306.924.841.932.835	0.000105619007679898
EFNA3	Ephrin-A3	0.00248784282699455	0.0425888777538808	-0.450185700540523	-0.303619039125875	0.446220066203836	0.000134212910133206

EGFR	Epidermal growth factor receptor (er	0.397364503783291	0.0301216551998471	0.0846086974609585	-0.071981639941503	-0.221260902273304	0.00536326345233144
EGR1	Early growth response 1	172.840.120.853.661	192.871.607.440.444	137.312.592.682.695	121.479.017.221.595	212.185.483.066.475	0.00113955367812049
EGR2	Early growth response 2 (Krox-20 ho	0.519224307658148	0.761138240222409	0.446916934579886	0.775962587540408	103.620.769.159.561	0.0031739962632779
EHD4	EH-domain containing 4	0.0301232865161854	-0.130682298485931	-0.551462282866981	-0.351150642895276	0.053498324623358	0.00107147562303558
EIF2S1	Eukaryotic translation initiation facto	-0.689802126856656	-0.574572584571528	-0.253998340361503	-0.250411167677822	-0.567308573047004	0.00371851969184574
EIF4A1	Eukaryotic translation initiation facto	-128.278.534.309.631	-0.62347046835324	-0.569524008691158	-0.0190134226027981	-126.238.836.026.224	2,84E+08
EIF4ENIF1	Eukaryotic translation initiation facto	0.51019631104696	0.336960328351502	0.0542464951328492	0.281606624084561	0.53743490632613	0.00226386274458852
ELAC1	ElaC homolog 1 (E. coli)	-287.141.796.043.086	-131.604.621.896.851	-136.581.670.842.192	-133.777.742.750.278	-23.253.118.051.704	0.000931867336680793
ELAC1	ElaC homolog 1 (E. coli)	-0.160889867971090	-0.0200165311933892	0.188727386463336	0.333254434584856	0.0699391308401413	0.00264504511849050
ELN	Elastin (supravalvular aortic stenosis	0.192578824664808	0.0786275507339652	-0.0155621507972733	0.714858409499305	0.718798249913682	0.00432142824327719
ELOF1	Elongation factor 1 homolog (S. cere	0.26069122634928	0.122470285488325	0.125393422722012	0.284390113377230	0.564147227598809	0.00191703000782981
ENPEP	Glutamyl aminopeptidase (aminopep	194.793.471.058.809	213.024.624.298.656	178.506.694.791.449	174.518.912.976.264	264.930.713.599.791	2,58E+09
EOMES	Eomesodermin homolog (Xenopus lae	-134.709.262.227.294	-158.083.809.486.484	-0.660763794711796	-10.939.059.465.265	-183.646.074.264.752	0.000259625698499075
EPB41L2	Erythrocyte membrane protein band	102.366.642.321.374	109.337.258.238.524	0.740162571223427	0.730164707877785	121.736.839.050.998	0.000772229219117819
EPB41L4B	Erythrocyte membrane protein band	0.450043061003483	0.373921623987516	0.0755008446087428	0.317584350885253	0.549791240242157	0.00394210139195718
EPB42	Erythrocyte membrane protein band	-0.702122545743825	-0.257890435566693	-0.292504841539485	-0.335211835649340	-0.93154886608947	0.00264014728684625
EPDR1	Ependymin related protein 1 (zebraf	182.276.615.826.514	213.287.735.016.695	0.202440144101531	-0.221831860169453	20.881.123.441.104	2,59E+08
EPN2	Epsin 2	-0.0142915789392942	0.00502715771130338	0.446089981511866	0.429238102337011	0.0389633846182757	0.002011818475187
EPPB9	B9 protein	0.567143840922003	0.679453632336621	0.698394086133307	105.328.300.094.995	132.953.353.600.828	0.00535528800509754
EPRS	Glutamyl-prolyl-tRNA synthetase	-142.942.847.525.026	-108.183.600.210.895	-0.925943955926318	-0.689059708708184	-13.768.286.361.197	0.000639142473987415
EPS8	Epidermal growth factor receptor pa	0.853257781012219	0.559595811274944	0.203154192825792	0.258379020036649	0.442813524778692	0.00573493327996095
ERAL1	Era G-protein-like 1 (E. coli)	-0.500253767782013	-0.121806579092991	0.192693049940624	0.338535834018190	0.203795371690445	2,20E+09
ERC2	ELKS/RAB6-interacting/CAST family	0.329598343575605	0.202425655922864	-0.113541934400317	-0.0442584078033782	0.709815959830002	8,45E+09
ERCC1	Excision repair cross-complementin	0.713464235679062	0.708022032110471	0.309786929976654	0.345398157088824	0.652500128536209	0.000628449247855861
ERCC5	Excision repair cross-complementin	-161.575.958.233.132	-140.726.739.125.385	-125.743.774.221.774	-117.811.965.927.511	-166.996.584.546.449	0.00311874777210851
ERCC6	Excision repair cross-complementin	-0.261119151551576	-0.194426161553087	-0.62827472277328	-0.710652211356246	-107.082.757.677.236	0.000323933577445755
ERG	V-ets erythroblastosis virus E26 onc	-0.645269917884927	-0.461958152136079	-0.833487302192153	-0.302996455210703	-0.0653471642414883	0.00109899484161548
ERH	Enhancer of rudimentary homolog (D	0.211916263574022	0.338793542591611	-0.591213385541772	-0.373833150713329	-0.338685615490902	0.00243886399700845
ERP29	Endoplasmic reticulum protein 29	-0.454777243033044	-0.643867231219478	-0.817248853950589	-0.88585106268094	-0.86471895707752	0.000577120738442543
ETNK2	Ethanolamine kinase 2	0.521089548628896	0.449120549775338	-0.0463917514168373	0.237550010546463	141.544.704.096.934	3,69E+04
ETS1	V-ets erythroblastosis virus E26 onc	-100.675.878.755.343	-0.345367885527270	-0.185278372561442	-0.394465883797086	-146.807.902.118.493	1,02E+09
ETV5	Ets variant gene 5 (ets-related mole	0.465303181283256	0.35533762613265	0.286522456188704	0.368119599898928	0.875296397604572	0.00477313405006006
EVI2B	Ecotropic viral integration site 2B	-168.122.798.272.323	-176.811.455.765.702	-194.001.207.377.373	-189.403.583.390.266	-248.911.471.073.254	0.00274999885742552
EXOC6B	Exocyst complex component 6B	-0.0143612996644197	0.176514806708430	0.00890359540047015	0.0158095967495017	0.396989336724486	0.00525072305349917
EXTL3	Exostoses (multiple)-like 3	0.976067418404133	100.795.184.584.873	0.687310602893587	0.456544861337019	0.721330823092112	0.00094092149383367
F13B	Coagulation factor XIII, B polypeptid	-0.631385435433746	-0.287794336524592	-0.124378628752104	0.00804607633663764	-0.419801269023053	0.000258507015873004
FABP3	Fatty acid binding protein 3, muscle	0.396075114811025	0.36197284578189	-0.199582372341468	0.0406003481796351	142.823.654.657.763	9,47E+04
FABP4	Fatty acid binding protein 4, adipocy	177.845.228.898.985	221.770.071.625.823	196.113.886.862.405	20.834.256.359.855	289.102.536.460.249	0.000201453249094961
FABP4	Fatty acid binding protein 4, adipocy	0.782222724535126	0.87398647283665	0.681195046918407	0.872028083052138	129.770.204.306.344	0.000312535757681486
FADS2	Fatty acid desaturase 2	0.612386518852448	0.510000430965587	0.57893854688803	0.8964488583559	108.834.978.661.888	0.000330110809685258
FAM107A	Family with sequence similarity 107,	0.511674067000285	0.281689849061544	0.0966283588903446	0.131261587226397	128.626.714.072.349	3,18E+07
FAM111A	Family with sequence similarity 111,	-176.956.758.772.747	-116.908.805.004.243	-0.549510868905403	0.216386083699725	-127.246.336.329.381	1,04E+05
FAM29A	Family with sequence similarity 29,	0.179325345555825	0.414625281026045	0.143150684847547	0.210237633518558	-0.392702946828051	0.00119209464635978
FAM57A	Family with sequence similarity 57,	0.420530535048593	0.664989963846434	0.805722920389648	101.236.796.849.695	139.427.341.922.025	0.000362699630366734
FAM65A	Family with sequence similarity 65,	0.757222799487969	0.59243470574666	0.170728147006067	0.534411245689075	101.216.878.525.769	1,20E+09

FANK1	Fibronectin type III and ankyrin repe	0.292549791952397	0.221209931373351	0.460594439345095	0.47854579311856	0.794624874467755	0.006042441518213
FARP2	FERM, RhoGEF and pleckstrin dom	0.99007850772759	141.149.640.296.695	0.861631592535776	0.72156388997297	123.869.583.811.060	0.00122837620087436
FAS	Fas (TNF receptor superfamily, mem	-138.578.709.924.771	-122.363.493.903.406	-0.871277930525799	-0.92507473940269	-168.079.277.871.811	3.62E+09
FBN1	Fibrillin 1	-0.296724685621605	-0.183524033448024	-0.694151430606645	-0.557561891022371	-0.410985676367798	0.00467880594709121
FBXL3	F-box and leucine-rich repeat protein	-0.373208983347229	-128.418.624.048.731	-0.83171527041582	-104.520.332.057.102	-140.562.580.381.815	0.000592046881154244
FBXL7	F-box and leucine-rich repeat protein	0.656251837040139	0.815447982991916	0.611674483525638	0.737661790485008	13.012.046.966.943	9.49E+09
FBXO18	F-box protein, helicase, 18	0.114313323625965	0.130157384577585	-0.298821131795475	-0.149084675580138	0.100434618328525	0.00267398644239995
FBXO7	F-box protein 7	0.599099233100986	0.51043250129226	0.0325945898502043	-0.204583534124378	0.0475026750159856	0.000241466254207858
FCER1G	Fc fragment of IgE, high affinity I, re	-0.435059018539974	0.234258479673496	-125.550.075.707.878	-0.701831711209213	-0.640203615835754	0.00225375778919934
FCHO1	FCH domain only 1	0.115516291284356	0.329192699938639	0.208130551530187	-0.117093968757971	-0.404435757017101	0.00243022383308427
FCMD	Fukuyama type congenital muscular	-0.194378007547584	-0.361580779483323	-0.203859583265325	-0.0214611945606137	-0.662976871892169	0.00080329175950509
FCN1	Ficolin (collagen/fibrinogen domain	-0.160836019646757	-0.037847920893058	-0.0368803874269088	-0.0524545281921589	-0.76754049793791	0.00439373627701314
FEZ1	Fasciculation and elongation protein	343.117.377.008.619	364.358.327.509.527	285.720.249.537.337	290.344.155.572.906	343.205.337.537.342	0.000455306992934358
FGD3	FYVE, RhoGEF and PH domain cor	-131.807.334.065.013	-130.790.860.663.243	-0.603679340083523	-0.724859905964707	-137.425.127.672.936	0.000771177916269037
FGFR1OP2	FGFR1 oncogene partner 2	-180.757.576.559.595	-186.083.063.128.655	-111.855.575.940.484	-140.670.403.557.017	-187.309.313.809.464	0.00504992411718869
FGG	Fibrinogen gamma chain	-147.994.698.045.446	-101.120.175.328.054	-100.894.127.729.561	-0.616245439854929	-108.316.507.290.894	0.00585880138820384
FHL1	Four and a half LIM domains 1	0.94364474674341	0.83070563183045	0.251805391050907	0.694204772534103	119.760.846.967.024	2.00E+09
FIBP	Fibroblast growth factor (acidic) intra	0.68927569611844	0.704883070138215	0.202101984151543	0.364968766373924	0.640122830030539	8.47E+09
FIS1	Fission 1 (mitochondrial outer mem	127.321.153.315.341	0.936717359244702	0.535328731347173	0.504833742070399	0.945237375438848	0.000257761350669082
FKBP9	FK506 binding protein 9, 63 kDa	186.334.512.883.925	154.902.278.143.261	102.513.092.687.740	120.484.735.034.768	177.151.733.477.972	8.38E+07
FLG	Filaggrin	227.226.732.426.316	219.218.084.456.171	189.928.633.998.852	215.759.357.370.787	254.384.180.793.824	0.00426539844059262
FLI1	Friend leukemia virus integration 1	-0.623364199887292	-0.190467192932801	-0.186868397519174	-0.534031948972995	-142.141.653.721.722	0.00161631750057421
FLJ10081	Hypothetical protein FLJ10081	0.223875787684071	-0.00991774490285377	-0.0348113539519197	0.0527674306078863	-0.666846813952635	1.63E+09
FLJ10815	Amino acid transporter	0.0607451083509076	0.274639693898081	0.505165891953446	0.756099564265113	0.406159426820308	8.69E+09
FLJ20054	Hypothetical protein FLJ20054	-0.71112192713055	-0.833607060829916	-0.313941894410955	-0.759823498756549	-153.467.130.276.906	0.00267192494583365
FLJ20152	Hypothetical protein FLJ20152	-139.435.672.837.595	-0.733253668032714	-0.710647602542402	-0.647740002220538	-117.452.361.580.112	0.000403361096484619
FLJ20366	Hypothetical protein FLJ20366	182.679.345.263.829	182.497.880.299.327	119.991.654.059.983	139.158.462.276.416	227.609.735.344.115	0.00100405675019018
FLJ21438	Hypothetical protein FLJ21438	-217.810.378.955.980	-216.110.079.286.665	-23.165.160.800.753	-209.929.227.206.522	-269.973.222.570.735	0.00156146818052034
FLJ22655	Hypothetical protein FLJ22655	0.790591898124313	0.730350357114554	0.409010905924846	0.481363139890664	101.666.058.050.878	0.000333969791545127
FLJ22763	Hypothetical gene supported by AKI	0.0138314680148428	-0.060480716454502	0.142392880114272	0.129073719933024	0.509045909859674	0.00311457733406530
FLJ23588	CAP-binding protein complex interad	0.414810939828805	0.517534241254715	0.663461381349682	104.523.549.209.853	114.486.707.464.498	0.000480930505762561
FLJ23861	Hypothetical protein FLJ23861	-0.880536100723273	-0.461652040385348	-105.122.838.586.410	-0.389508347416848	-124.478.560.996.984	0.000969435748710795
FLJ43663	Hypothetical protein FLJ43663	-0.437142993794195	-0.528427800504817	-135.450.899.403.064	-102.881.129.210.082	-101.138.916.779.255	0.000296108158272506
FMN2	Formin 2	0.828382629822113	0.816166555571216	0.435311174411191	0.678608691239308	110.172.713.118.818	0.00161996412512777
FMNL1	Formin-like 1	-0.230081407133942	0.215464412158379	0.321394306115422	-0.231779701537186	-0.742827494818371	0.00559698674793765
FMNL1	Formin-like 1	0.14210145169564	0.383734805726614	0.67102552133068	0.540555818164007	0.256283838653918	0.00564624333270685
FMNL3	Formin-like 3	0.950914282002422	123.147.896.358.468	0.863223991241492	0.49584559230857	0.46793328883815	0.00520301342255665
FN3K	Fructosamine 3 kinase	174.395.039.884.710	180.584.320.308.425	119.982.487.769.750	131.870.702.474.538	186.594.561.033.025	1.51E+07
FNBP4	Formin binding protein 4	-0.577014672303309	-0.634045642588297	-0.936586609788998	-0.827987490391193	-124.878.175.437.305	0.000190292591354662
FOLR1	Folate receptor 1 (adult)	0.684573425584224	0.0370627706239699	0.148066902794093	0.417031483482144	-0.448311027346765	0.00481011120274034
FOXJ3	Forkhead box J3	-0.438120415664577	-0.190059703294955	0.0652088753545225	-0.129501047436789	-0.347132465267773	0.00115508146902599
FOXP1	Forkhead box P1	-0.529897319340568	-0.537610787418632	-118.045.255.219.724	-0.647935548998942	-103.472.868.534.661	0.00346258125876758
FPGS	Folypolylglutamate synthase	-0.270356189970493	0.255553019932601	0.22928178648392	0.0607380482003905	-0.113580919542820	0.00286049858213487
FRG1	FSHD region gene 1	108.923.004.536.479	0.878203224135574	0.900253721495078	101.861.951.842.824	164.285.227.220.844	0.000218977786507143
FRS3	Fibroblast growth factor receptor su	137.255.632.514.288	149.660.865.486.856	0.673066923717155	108.315.083.009.051	143.998.509.927.701	0.00445826030912413

FRZB	Frizzled-related protein	-0.122056052833963	0.088771698655492	-0.313368920225770	-0.212373732720391	0.962424693708519	2,18E+09
FSCN3	Fascin homolog 3, actin-bundling pr	179.587.156.822.943	199.681.353.060.252	146.920.568.873.884	125.743.514.859.420	235.207.064.336.247	0.000206181976604625
FTCD	Formiminotransferase cyclodeamin	0.601596217982304	0.713122146465487	0.204765700974318	0.439468333760244	0.534615822146924	0.0012722989661136
FTO	Fatso	-0.114080683119578	-0.145308028898609	0.185280158608311	0.211366930862541	-0.259670467212355	0.00438424287595383
FUBP1	Far upstream element (FUSE) bindi	-102.967.170.626.504	-132.005.168.578.469	-165.801.806.151.674	-194.928.323.420.852	-283.790.781.759.214	8,79E+09
FUSIP1	FUS interacting protein (serine/argin	-0.939044813002685	-124.778.040.371.063	-111.437.071.304.929	-112.385.034.316.805	-186.728.595.392.067	0.00468843167728216
FYB	FYN binding protein (FYB-120/130)	-185.686.138.692.031	-144.820.552.895.092	-119.111.380.694.734	-0.920060913847313	-150.831.322.131.582	0.00276415048390682
FZD1	Frizzled homolog 1 (Drosophila)	-0.290759136297122	0.443270836772037	-0.0632745529366096	0.365525818123443	0.777323488823763	0.00108975452474146
FZD7	Frizzled homolog 7 (Drosophila)	0.372597880829840	0.236606610032659	0.147322549953718	-0.0157509221524918	0.753083003035181	0.000827192717706169
G3BP1	GTPase activating protein (SH3 dom	-0.501238928684044	-0.242907330507073	-0.293025331612539	-0.853514891279101	-121.228.555.123.742	0.0022283241485091
G6PC	Glucose-6-phosphatase, catalytic su	0.410559623976949	0.207824105813435	-0.520974264806692	0.051553324937448	-0.0241153746372715	0.000473998880764126
GAA	Glucosidase, alpha; acid (Pompe di	0.306396934532373	0.475127854843264	0.276405159837776	0.416186699182578	0.693591714979967	0.00283871790279464
GAB2	GRB2-associated binding protein 2	0.325886709954759	108.732.725.019.408	0.158990230553881	0.958924959376364	115.524.032.997.792	0.00140758958773913
GABRB3	Gamma-aminobutyric acid (GABA)	0.40791717351374	0.437617056049639	-0.0351241942072233	0.206914926471899	0.507367651529906	0.00366570728550746
GABRD	Gamma-aminobutyric acid (GABA)	132.829.392.005.291	135.195.452.716.376	111.987.984.875.337	127.397.538.986.871	19.702.679.421.035	0.000119464553888107
GAD1	Glutamate decarboxylase 1 (brain, 6	0.345761033223264	0.352375406928084	0.277389832521060	0.301848829985282	0.774207554773793	0.000941585305627385
GAGE1	G antigen 1	350.596.916.636.102	358.807.576.831.755	258.875.987.138.427	300.460.325.209.325	361.468.870.669.327	6,46E+08
GALR3	Galanin receptor 3	-0.753078751977306	-0.514527699001079	-0.270247119998103	-0.294968923069452	-0.949466388622449	0.00173907632709006
GAPDH	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydi	109.962.411.932.267	0.916501685040434	0.613654573139252	0.544980140885202	0.71070725901983	0.00120950110666227
GAPDHS	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydi	138.571.337.388.124	137.903.972.599.691	163.960.016.228.467	207.513.019.143.258	241.869.807.032.987	8,03E+07
GATA1	GATA binding protein 1 (globin trans	0.780099681541821	113.896.107.097.348	0.884079173408421	0.708343671039445	-0.372909758268105	0.00571228880664954
GATA4	GATA binding protein 4	-0.163633473559091	-0.174548046628998	-0.73331463814494	-0.570860229795563	-0.623021776041029	0.00019143828781849
GATA4	GATA binding protein 4	189.598.392.403.462	180.082.969.593.092	141.082.269.122.772	122.191.411.172.492	231.547.501.555.955	0.00105074546644067
GATM	Glycine amidinotransferase (L-argini	296.415.394.280.392	241.030.849.472.093	218.064.569.512.596	216.632.120.491.356	307.676.067.886.787	0.00591112039166131
GBX2	Gastrulation brain homeobox 2	-0.234230433104862	-0.305806589400867	0.0117225660245287	0.295721572576763	-0.130971593477421	0.00114208423144470
GCG	Glucagon	-0.483620732931275	0.0879357159552123	0.0451026945232634	0.244830913794741	-0.125865672270313	0.00049860060683846
GCLC	Glutamate-cysteine ligase, catalytic	0.267401531528339	0.0955619511737933	0.0543210387909517	-0.246742057324597	-0.507869833065065	0.00361380409897996
GDF15	Growth differentiation factor 15	151.651.071.240.966	154.549.534.554.052	131.011.665.791.582	164.293.190.224.811	205.929.451.252.593	0.000785326313237998
GDPD5	Glycerophosphodiester phosphodie	0.487364871025529	0.166376934420037	-0.110291335032397	-0.112847443057343	-0.159299910160550	0.00309632095481773
GEMIN4	Gem (nuclear organelle) associated	0.318082931557614	0.539286603315848	0.636039425473901	0.496746162416865	0.972990447205936	0.00256411315461136
GEMIN6	Gem (nuclear organelle) associated	0.146131586755828	0.138275340141432	-0.187420983856408	0.0182122655108239	0.639844488789841	1,37E+09
GF11	Growth factor independent 1	-0.859732826298706	-0.838282443907428	-0.99896410402899	-114.324.512.996.981	-147.843.941.015.164	0.00488081807231336
GGPS1	Geranylgeranyl diphosphate syntha	-0.308541663361852	-0.577180200023045	-0.585206410624688	-0.75570545497519	-126.899.729.491.709	0.00462866210143777
GGTL4	Gamma-glutamyltransferase-like 4	236.138.644.375.462	226.616.907.428.463	151.175.314.810.793	184.865.531.892.984	211.959.530.677.079	0.00251037339310187
GIMAP4	GTPase, IMAP family member 4	-142.099.868.033.549	-146.719.047.712.493	-0.977229506842229	-0.630788564279261	-120.066.989.244.333	0.00336159156657265
GKAP1	G kinase anchoring protein 1	159.914.771.519.885	153.677.600.495.332	100.810.084.883.829	142.618.331.135.191	185.834.962.447.882	1,40E+09
GLS	Glutaminase	-0.217919973710751	-0.357026769449123	0.297556287004320	0.0414439757922322	0.0368439435024012	0.00230826637459562
GLT8D1	Glycosyltransferase 8 domain conta	0.0331034755918047	0.203125580941330	-0.151159959087530	-0.214889310529914	0.146817421145426	0.000858275831146295
GLT8D3	Glycosyltransferase 8 domain conta	-0.865811295320144	-0.471627154034573	0.144746933451284	-0.514265522140837	-128.415.956.460.436	0.000309488458493468
GLTP	Glycolipid transfer protein	-0.623549624078046	-0.235775237955653	0.315974420337472	0.299686801188022	-0.309812130753727	0.00166115368782032
GLYAT	Glycine-N-acyltransferase	135.705.393.313.205	163.665.217.140.293	0.968052944712265	134.791.734.891.221	209.173.935.309.306	0.000343874784633493
GM2A	GM2 ganglioside activator	0.273484547667002	-0.0471643961596399	-0.241043759773606	-0.0950034073384122	-0.355458297299929	0.000405734556693735
GMFG	Glia maturation factor, gamma	-142.498.845.474.916	-173.501.521.597.146	-207.645.528.616.846	-189.077.868.306.288	-228.688.930.675.134	0.00161836940845914
GNAI1	Guanine nucleotide binding protein (0.661537700862471	0.727368655425019	0.3493830245504	0.360409758493277	0.787702633937228	0.00471173273370052
GNAI2	Guanine nucleotide binding protein (0.0413545328611958	-0.250931756170668	-0.791807852078809	-0.515745920635159	-0.546325790723455	0.000234769276627006

GNAI3	Guanine nucleotide binding protein	-0.269689296172656	-0.487493393367824	-0.883785551717213	-0.587920806749902	-0.396545462433618	0.00463645122845501
GNG10	Guanine nucleotide binding protein	-0.355697978888093	-0.407536824506868	0.0577056801269802	0.291822098536802	-0.108556500979684	0.00101549257290377
GOLGA4	Golgi autoantigen, golgin subfamily	-0.803136065594245	-0.63406323834771	-0.388608133921087	-0.586696760158128	-0.918714043333842	0.00364770404316478
GP9	Glycoprotein IX (platelet)	-0.079793192037405	0.206565407030709	-0.0126716738109437	-0.0884869634291551	-0.446913959352897	0.00295100797003821
GPC3	Glypican 3	0.826818411487474	116.118.471.708.360	119.357.481.643.880	122.508.947.354.477	152.537.347.386.819	0.00583625505003315
GPC4	Glypican 4	125.340.634.984.610	154.188.176.261.908	108.775.947.789.937	0.981188791941168	147.658.694.304.130	0.00368306479084324
GPI	Glucose phosphate isomerase	363.158.204.964.271	327.370.469.244.616	261.462.706.003.932	285.112.282.899.215	311.790.654.007.773	1,11E+09
GPIAP1	GPI-anchored membrane protein 1	0.619176801412716	0.232452996641946	0.159344197267021	0.187736589723429	0.283937331911217	0.00015828936502388
GPR135	G protein-coupled receptor 135	0.861325787763661	0.779201343830039	0.738685635713203	0.752176292973963	132.945.067.256.313	0.00261748578740035
GPR171	G protein-coupled receptor 171	-175.824.554.211.068	-171.032.877.290.793	-0.898174014430744	-120.011.713.104.529	-220.494.158.162.345	0.000244816132683856
GPR177	G protein-coupled receptor 177	0.855801420218796	0.803567728971195	0.679255480727315	100.596.156.270.007	178.266.037.435.999	1,49E+09
GPR30	G protein-coupled receptor 30	102.778.178.438.380	0.997081623868898	0.794482847195752	103.510.176.192.698	186.515.498.140.412	8,63E+07
GPR37	G protein-coupled receptor 37 (endo	197.280.733.637.705	213.218.169.603.597	150.186.950.110.466	175.592.775.966.055	240.545.946.460.588	0.000682320682614898
GPR64	G protein-coupled receptor 64	-0.0579838807108253	0.157772142339713	-0.41854842442814	-0.35457865964718	-0.167958737137963	0.00567574546328764
GPT	Glutamic-pyruvate transaminase (alt	0.533348164083851	0.603022108698458	0.723379334801242	0.975376883296291	124.658.565.907.761	0.000107911700129290
GPX3	Glutathione peroxidase 3 (plasma)	398.738.828.450.249	371.446.318.148.366	2.697.710.151.095	331.349.408.671.077	296.370.095.589.724	0.000308446036793397
GPX3	Glutathione peroxidase 3 (plasma)	408.362.740.976.853	375.142.947.636.521	276.155.034.126.878	340.915.492.455.289	315.084.474.865.693	0.00505034685953034
GRAMD1C	GRAM domain containing 1C	0.541967878275423	0.72998714679598	0.390791917324222	0.213779452840621	0.871845086602575	0.00489499698708971
GRAP	GRB2-related adaptor protein	-0.749905449109609	-0.515928385771219	-0.0293691528472813	-0.301270138041614	-119.240.897.523.203	0.00037684046143819
GRAP	GRB2-related adaptor protein	-0.212360265680976	-0.208577143307125	-0.812970487517409	-0.634331828977384	-0.403785329186316	0.00116180353117320
GRIK5	Glutamate receptor, ionotropic, kain	-0.129640379337091	0.0225739900124805	0.412172760223836	0.47060995897513	-0.0270724475741958	0.00322558117309827
GRIN2A	Glutamate receptor, ionotropic, N-m	0.261399343448135	0.180163901646451	0.0253194933462177	-0.250327109602232	0.236744304671396	0.00253834448877301
GRIN2C	Glutamate receptor, ionotropic, N-m	160.471.052.887.755	164.230.060.176.428	106.556.936.028.741	114.030.799.233.327	213.315.381.784.772	9,07E+07
GRIP1	Glutamate receptor interacting prote	-126.345.236.688.931	-0.869389515791169	-106.043.736.943.531	-150.585.091.409.354	-194.450.102.647.609	0.00552029073964939
GRM1	Glutamate receptor, metabotropic 1	0.604948581779985	0.557549071877483	0.548320113085558	0.382332354126769	138.689.376.841.920	0.00114010304043952
GRN	Granulin	-0.0972980186536594	-0.192811271297171	-0.653750999486129	-0.458271070531301	-0.575477812110245	0.00327887104812907
GRPR	Gastrin-releasing peptide receptor	-0.591349196980512	-0.184543683944181	-0.0625578371263613	-0.0673396847806233	-0.327373874041379	0.00288121689334061
GRSF1	G-rich RNA sequence binding factor	0.228020215818615	0.131840832311919	-0.214561509291257	-0.131321580510154	0.0256336845098917	0.000817499870651518
GSK3A	Glycogen synthase kinase 3 alpha	0.179972052173099	0.0449672889615986	-0.366328886456713	-0.253561017976328	0.192183560547832	0.000124237337332706
GSR	Glutathione reductase	-0.330188262012261	0.0200209586070558	0.158767724095733	0.303906564559654	-0.0160124630528523	0.00344472295160629
GSTA2	Glutathione S-transferase A2	161.795.216.195.218	180.841.048.553.708	122.448.939.894.196	0.976674059763175	258.053.892.565.263	5,37E+06
GSTA4	Glutathione S-transferase A4	181.964.982.484.608	193.868.770.180.021	109.202.124.522.663	143.268.874.064.292	189.141.587.634.416	5,52E+09
GSTA4	Glutathione S-transferase A4	195.365.040.258.967	140.467.465.619.683	0.964328218639146	119.499.212.202.471	192.015.538.397.310	5,99E+09
GSTK1	Glutathione S-transferase kappa 1	-0.820814437590882	-0.970714794517783	-122.010.376.601.932	-122.187.578.489.436	-133.584.185.794.589	0.00113065143501644
GSTM3	Glutathione S-transferase M3 (brain	0.808504042023393	0.758780917345638	0.0367777924237451	0.274371352290119	0.495214569185574	1,21E+09
GSTZ1	Glutathione transferase zeta 1 (male	-0.706136135487829	-0.16189427684543	-0.0603397875711836	0.133930610363327	5,45E+09	0.00208583159711626
GTPBP10	GTP-binding protein 10 (putative)	0.4505070886412	0.412369481111560	0.158991816898554	0.170997021393671	0.816822092242342	0.00190726310821286
GUCY1A3	Guanylate cyclase 1, soluble, alpha	0.675768936906805	16.091.675.098.385	0.673748649524124	0.814554930347165	0.869834281486487	0.00277300954531749
GUCY2C	Guanylate cyclase 2C (heat stable e	-163.318.976.022.931	-107.750.557.006.800	-0.796772227624183	-0.904294174760374	-124.379.248.034.236	0.00363811546248975
GULP1	GULP, engulfment adaptor PTB dom	0.249602437259324	0.566011646773735	-0.0640705664857475	-0.0205632996410237	0.94782404954852	4,36E+09
GZMH	Granzyme H (cathepsin G-like 2, pro	-170.642.323.977.579	-140.809.099.469.728	-182.086.459.542.389	-269.791.783.670.047	-322.592.229.206.556	0.00476181887057663
GZMM	Granzyme M (lymphocyte met-ase 1	-206.382.194.393.701	-207.292.372.978.338	-143.268.693.404.922	-18.088.845.885.753	-288.072.684.365.404	0.000390897605660839
H3F3A	H3 histone, family 3A	-0.35109087176161	-0.657089039291787	-0.48320229927296	-0.901222867715623	-160.216.245.226.108	0.000310058336926982
H3F3A	H3 histone, family 3A	-0.33334839903018	-0.220952682641824	-0.802641980351067	-0.62634018850131	-0.402795056186641	0.000567409686430862
HADHB	Hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrog	0.484550479492708	0.216388145303278	0.125526448173516	0.0672090030139755	0.339631143193145	0.00189336085968014

HAND2	Heart and neural crest derivatives e	0.527095387255872	0.607223773879611	0.263797444549209	0.393197633725216	0.852213697239326	0.00191435513862275
HAO2	Hydroxyacid oxidase 2 (long chain)	260.283.448.130.286	274.074.528.270.522	219.997.917.172.579	243.776.221.769.688	300.255.963.843.412	0.000258674460107332
HBA1	Hemoglobin, alpha 1	167.886.626.249.063	236.210.444.168.583	-0.590619392650974	-0.635593896289099	-126.484.330.536.767	5.44E+08
HBB	Hemoglobin, beta	-0.663335413671825	-0.237880495399174	-106.659.084.257.232	-148.798.274.968.506	-312.342.652.634.859	0.000321306000125127
HBG1	Hemoglobin, gamma A	0.0332615157899796	-0.181308203490656	0.0249820984099385	-125.082.935.660.740	-177.151.104.434.815	0.00131174188761003
HBG1	Hemoglobin, gamma A	0.352206429046415	0.52076882294627	0.0195487830316990	-123.544.452.328.001	-158.995.296.793.536	0.00480819246775982
HBQ1	Hemoglobin, theta 1	-0.245462414474028	0.0158625830063302	0.241559077653387	0.342014267676051	-0.0339572983544302	0.00297998546242844
hCG_1757335	HCG1757335	-155.395.904.322.578	-163.091.113.646.341	-123.349.787.286.633	-0.152409232339885	-152.612.068.026.465	1.54E+09
hCG_1815491	HCG1815491	34.080.047.582.405	336.586.229.582.591	281.977.584.460.102	302.333.401.029.688	371.612.923.495.551	0.00253407730454450
HDAC6	Histone deacetylase 6	0.596747325246973	0.430756208772925	0.0342384035985113	0.187065978849299	0.251402670399448	0.00113411226759461
HELLS	Helicase, lymphoid-specific	-0.411373243178858	-0.293183666053734	-0.782346687930895	-0.591924086587297	-0.556824976147093	0.00574317892128583
HFE	Hemochromatosis	-0.224265703163605	-0.237246448799335	-0.857894151978076	-0.64434235874412	-0.6128733739583	0.00138415943122179
HGD	Homogentisate 1,2-dioxygenase (ho	0.299558035075636	0.914240505112173	0.15008214649534	0.453762837979819	0.835891515773937	0.000114229316238363
HIAT1	Hippocampus abundant transcript 1	-0.35488660201597	0.00317365649279646	-0.775250702941042	-112.812.015.531.826	-132.304.159.107.261	0.00232954591263781
HIF1A	Hypoxia-inducible factor 1, alpha su	-126.325.815.678.691	-0.953479690257774	-0.540725579046144	-0.593017854536288	-0.829284917159766	0.00110927967665216
HIGD1A	HIG1 domain family, member 1A	0.227781590779783	0.257864019708756	-0.214798514567747	-0.0620650468450185	0.374558104364528	0.000677281928931055
HIGD1B	HIG1 domain family, member 1B	103.244.930.674.028	118.475.819.718.927	0.820113477415543	0.831247809733391	156.117.031.502.062	0.00209708964121767
HIST1H2BM	Histone cluster 1, H2bm	-0.167107938747160	0.794311672519524	0.85459455353047	0.593016185477698	0.232891500635998	0.000119731514522850
HIST1H3H	Histone cluster 1, H3h	-128.202.357.954.199	-0.734768813644732	-101.946.960.058.883	-0.99714921311926	-169.407.964.666.829	0.00522179248005763
HIST1H4L	Histone cluster 1, H4l	-143.034.614.980.662	-118.079.286.909.934	-108.878.093.093.717	-103.171.934.787.513	-172.496.888.013.967	0.00112260446616346
HIST2H2BE	Histone cluster 2, H2be	-0.483208397626063	-0.138394104801541	-0.973957686058387	-0.0927168920248265	-0.101999229929092	2.02E+09
HLA-DPA1	Major histocompatibility complex, cla	0.102854850496025	0.389390364748145	-0.052947401259366	-0.196201236487581	-0.269945065192433	0.00286324119881286
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	-0.113446096696997	0.20389283140055	0.357099031733596	0.608391838199933	0.182222172564705	7.70E+08
HMGB1	High-mobility group box 1	-156.309.534.221.074	-142.413.749.406.093	-221.189.266.217.789	-187.724.823.249.551	-191.820.812.577.074	0.00109999334107641
HMGN1	High-mobility group nucleosome bin	-0.334685968385435	-0.587819495323417	-0.761719582625323	-0.569723397553529	-0.721835682157193	0.00455671735282273
HNRPA0	Heterogeneous nuclear ribonucleop	-0.0801490386121214	-0.0718455971628428	0.0602309412147605	-0.139043213509168	-0.522787235616254	0.00242615597539134
HNRPC	Heterogeneous nuclear ribonucleop	-0.62016462117455	-0.486603195390905	-0.213325727854412	0.0861592333326385	-0.610616143297963	0.00192876983797532
HOXC4	Homeobox C4	0.561441006860703	-0.46131122683947	-0.405185989981017	-0.24093444610337	-0.543980468409923	0.004333233673732
HPCA	Hippocalcin	0.149656272125066	0.262447657431849	-0.173135182676805	0.073831110870654	107.510.717.693.106	3.10E+07
HPD	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygena	144.121.105.485.363	0.938157948362458	120.255.374.982.468	137.039.330.729.967	220.307.447.126.431	1.39E+09
HR	Hairless homolog (mouse)	-0.241473700926327	-0.200104408437726	-0.151377578242738	-0.0994312626008992	0.968171908145592	5.22E+06
HS1BP3	HCLS1 binding protein 3	0.166387329940702	0.131683035694388	-0.221095647195231	-0.305377420446887	0.300399938504366	0.00182684791878135
HSD11B2	Hydroxysteroid (11-beta) dehydroge	313.139.358.181.683	291.900.514.941.145	223.376.295.473.913	231.986.423.738.928	260.084.010.040.067	8.70E+09
HSD11B2	Hydroxysteroid (11-beta) dehydroge	325.911.551.536.338	321.280.972.075.201	304.467.024.177.408	317.633.145.345.852	382.222.984.153.746	0.00307049779503247
HSD17B3	Hydroxysteroid (17-beta) dehydroge	0.423152778656396	0.224883504888888	0.232735319361017	0.417904532943594	0.94580972676580	0.000788548710146433
HSD17B6	Hydroxysteroid (17-beta) dehydroge	0.841409997749893	110.693.787.356.219	0.756018068466744	112.386.979.224.452	162.375.003.815.062	0.000335843233058379
HSDL2	Hydroxysteroid dehydrogenase like	0.606987424668886	0.32207809744942	0.0517451295778678	0.183421651870546	0.313608854649277	0.00117142710014473
HSF4	Heat shock transcription factor 4	-0.868920870698758	-0.752530590958645	-0.308727566662267	0.067499037308799	-0.878604134249459	0.00101149024312118
HSF5	Heat shock transcription factor fami	112.797.403.538.272	111.147.249.674.095	0.683837358377566	0.945084673765713	214.681.890.750.533	6.49E+07
HSPA1L	Heat shock 70kDa protein 1-like	-0.0858476525739802	0.171881726673310	0.229560788842018	0.543544722400822	0.446432447904869	0.00266250315888104
HSPA5	Heat shock 70kDa protein 5 (glucos	0.0814928332809594	0.104198880576151	-0.225786167750318	-0.329440202222207	-0.167200235587952	0.00142349690453823
HSPC152	Hypothetical protein HSPC152	0.154052062684661	0.0364657956591132	-0.188279618153743	-0.098058645605574	0.375328340729824	0.000387749402436495
HTR1E	5-hydroxytryptamine (serotonin) rec	-0.737827599986691	-0.302114107906698	-0.178657436014209	-0.0376968975677972	-0.450126767593144	0.000103207420814610
HTRA1	HtrA serine peptidase 1	355.020.376.851.091	302.219.862.546.452	281.208.401.223.156	299.588.251.566.507	32.447.995.108.349	0.00236916547461009
HYOU1	Hypoxia up-regulated 1	0.566164564028948	0.766442066765054	0.110259332385722	0.193313388460179	0.640893945352451	0.00231776343076425

ICA1	Islet cell autoantigen 1, 69kDa	0.172290119869858	0.0342025475445253	-0.506140829491738	-0.266731019386522	0.798184539929492	1,04E+07
ICAM5	Intercellular adhesion molecule 5, te	0.913238759092502	106.317.056.063.668	126.219.669.840.961	117.781.660.115.878	0.728153867101554	0.00542061794440131
IER3	Immediate early response 3	0.251575592900582	0.122576584478800	-0.175721267490132	0.0460398522013636	0.293592196351408	0.00271352576032263
IFI30	Interferon, gamma-inducible protein	145.982.000.643.815	207.181.811.118.516	0.31136597622632	0.923706316554523	0.77471468898988	0.00110816589286716
IFI44	Interferon-induced protein 44	-0.453967970442021	-0.344348565830651	-0.638717293317441	-0.494242328205804	-124.796.796.678.988	5,26E+09
IFT57	Intraflagellar transport 57 homolog (0.948805830886558	0.569203484880179	0.223601972260907	0.60749787770612	0.526542297394288	0.00439398596092842
IGFBP1	Insulin-like growth factor binding pro	0.0574158822420391	161.790.094.794.428	-0.469624833109838	-142.819.445.095.173	-125.223.544.543.287	0.00278454733924905
IGFBP3	Insulin-like growth factor binding pro	182.019.886.198.326	172.538.284.995.817	157.337.946.752.587	0.228214044320293	173.513.113.743.534	1,14E+09
IK	IK cytokine, down-regulator of HLA I	-0.0626017176478006	-0.330567127672091	-0.594334630996322	-0.559439028617346	-0.47458593817661	0.00206217534006796
IKBKE	Inhibitor of kappa light polypeptide g	-0.97451542731014	-0.788963309585696	-0.626715502933114	-0.773967523925962	-125.006.863.515.116	0.00266825356224297
IKZF1	IKAROS family zinc finger 1 (Ikaros)	-114.451.671.979.769	-0.867710387446175	-0.349361348968454	-0.315680731580343	-0.802770911975073	8,38E+07
IL12RB1	Interleukin 12 receptor, beta 1	-0.335885929616497	0.0302477017006059	0.22684456999817	0.0726411495249564	-0.116399105503538	0.000377166117799703
IL13	Interleukin 13	-0.560138068950935	-0.245018709199985	-0.120862713932774	-0.27643922857769	-0.610690471890264	0.00526411487159057
IL13RA1	Interleukin 13 receptor, alpha 1	0.787173496968644	0.973519237227098	0.163107575653398	0.307676041342499	0.899015471610032	8,89E+09
IL13RA2	Interleukin 13 receptor, alpha 2	126.215.340.357.382	119.328.524.221.931	0.629743626188341	0.603842508132124	153.198.123.784.405	0.000138269521441228
IL16	Interleukin 16 (lymphocyte chemoatt	-104.223.805.606.136	-0.796335997348419	-0.305046734290771	-0.57195985198008	-127.515.769.799.818	0.000363096083447403
IL17RB	Interleukin 17 receptor B	0.728624451730338	0.60572139094511	0.0463624043300312	0.126537642533027	0.958730229762186	1,30E+08
IL1F9	Interleukin 1 family, member 9	-0.20278948775485	-0.00924122978613584	0.35176573416284	0.348961348268625	-0.393547849348115	7,97E+09
IL1RAP	Interleukin 1 receptor accessory pro	-0.325724195256146	-0.0760754109024282	0.261758836871124	0.375189734892342	-0.126323570189588	0.000156975420136538
IL21R	Interleukin 21 receptor	-112.362.533.418.975	-0.634757114394524	-0.393134735635762	-0.345315007758517	-126.878.884.460.021	0.000167887997792087
IL22	Interleukin 22	-0.277311038860192	-0.232143448525887	0.219475989480497	0.286552684155470	-0.044922221154853	0.000777265268189614
IL24	Interleukin 24	-250.921.518.661.111	-250.703.734.914.129	-167.728.903.413.318	-181.333.395.101.155	-273.643.764.922.152	3,72E+09
IL27	Interleukin 27	0.799683257409446	0.88192377881101	0.327976006889334	0.415725436041196	0.838578427265059	0.000660190329376733
IL2RA	Interleukin 2 receptor, alpha	-0.679909438911529	-112.764.558.737.430	-0.272339622791128	-0.489082451142938	-159.829.185.408.588	2,17E+08
IL2RG	Interleukin 2 receptor, gamma (seve	-0.128471603477365	-0.0715400960345727	-0.0185758061164146	0.037045889716918	-156.899.145.851.682	1,90E+05
IL32	Interleukin 32	-0.766520391405396	-0.544031087209974	-0.275426008168013	-0.710648211434486	-159.494.945.795.276	0.00115436564530614
IL6ST	Interleukin 6 signal transducer (gp13	-0.539556459565022	-0.283687860574117	0.0833931713031048	-0.0239065783062342	-0.257741672506268	0.000286857686514906
ILK	Integrin-linked kinase	0.702922927974739	0.844809026040653	0.178820356464138	0.392392254616989	0.765691598848012	0.00603334124607225
ILKAP	Integrin-linked kinase-associated se	-0.0586817049181622	0.389685193718405	0.424705740974683	0.424117795731676	0.0215437335000249	0.00388283724331962
INSL3	Insulin-like 3 (Leydig cell)	331.016.523.863.001	343.223.895.747.807	299.172.109.484.856	350.087.978.496.833	361.560.142.605.674	0.00467735525727924
INSL6	Insulin-like 6	-0.678521042237427	-0.19250483962311	0.354022257957796	0.0623093975375385	-0.69872094232918	0.000451102024418419
IPO13	Importin 13	0.987824656125242	110.074.736.896.472	0.689841254444213	0.962035924811354	134.384.325.290.872	0.00592091557569813
IQCG	IQ motif containing G	0.718211482347613	0.548305874743757	0.363493023509333	0.191894439943512	0.688481570249906	0.00148775367723536
IRS2	Insulin receptor substrate 2	0.611230019180284	0.739489028746542	-0.145898114388383	0.154180483930342	0.210224724120353	0.000651478698201101
ISG20	Interferon stimulated exonuclease g	-0.0226714283825426	0.0923840661775773	0.374899251745092	0.173343352075543	-0.592342591241061	1,49E+09
ITGA2B	Integrin, alpha 2b (platelet glycoprot	-144.520.829.468.954	-0.44390571021314	-0.515013925337822	-106.270.608.151.563	-187.645.147.442.856	0.000310795566646080
ITGA3	Integrin, alpha 3 (antigen CD49C, al	-0.074297498892098	0.0227920020866470	0.347882396584771	0.451503560560915	0.21735402499665	0.000574153389071554
ITGA4	Integrin, alpha 4 (antigen CD49D, al	-123.145.675.572.613	-0.857671286120713	-0.617305970381981	-0.540036797766293	-146.911.938.661.139	0.00450723668762627
ITGB2	Integrin, beta 2 (complement compo	-0.87238206824417	-0.829783714006436	-0.397603018434166	-0.719857053512485	-126.859.251.434.198	9,17E+09
ITK	IL2-inducible T-cell kinase	-167.586.815.159.653	-149.958.900.958.489	-0.893390467396504	-137.943.564.563.535	-192.462.017.889.917	0.00507932143810854
ITLN1	Intelectin 1 (galactofuranose binding	237.371.578.328.967	245.282.614.627.412	192.440.335.426.774	226.010.253.893.915	289.907.972.814.665	0.00458098862194931
ITPA	Inosine triphosphatase (nucleoside t	0.536949397795291	0.542809197919664	112.789.707.904.378	0.973093892329446	0.531244777450155	0.00175549642478386
ITPKC	Inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase	0.348149176096583	0.344389799859122	0.466322482781548	0.385758156187775	0.78249173696492	0.00301754192730653
JAG1	Jagged 1 (Alagille syndrome)	0.0962613754540047	0.169623429297752	0.39540835595378	0.554904061905426	0.613335668965484	0.000346831352242961
JAK2	Janus kinase 2 (a protein tyrosine ki	-0.681084471149406	-0.480382634036848	-0.00317338564516515	-0.221969981140464	-0.639911812758062	7,92E+09

JAK3	Janus kinase 3 (a protein tyrosine ki	-0.575258458758802	-0.153337810447004	0.159024710285307	0.257161204656905	-0.357435837406936	1,39E+09
JAK3	Janus kinase 3 (a protein tyrosine ki	-0.331931284207518	-0.0841831198979241	0.113989615524836	0.0818944775509025	-0.234765858380845	0.000415671799583835
JARID1B	Jumonji, AT rich interactive domain	0.645691400818821	0.589192194783428	0.188952724771875	-0.184631086324081	0.925573391266922	0.00518123534253376
JOSD1	Josephin domain containing 1	-0.734498764524037	-0.347957651845670	-0.145569907448166	0.0611201276798009	-0.384119147236252	0.00120674083248521
JRKL	Jerky homolog-like (mouse)	-133.960.643.575.819	-100.595.544.196.017	-0.476948272724649	-0.318482144547034	-0.875015240847192	0.000264656509204086
KBTBD11	Kelch repeat and BTB (POZ) domain	101.184.408.402.659	117.715.213.637.661	0.427072284254861	0.924111647172433	0.957504906993972	0.000766181450119982
KCMF1	Potassium channel modulatory facto	0.101689717824262	0.164946541970077	-0.412650321241311	-0.238186103811847	-0.124116813007173	0.00393075792138700
KCNB1	Potassium voltage-gated channel, S	138.086.191.867.819	132.601.385.822.311	0.638762128026844	102.954.847.521.686	154.832.089.764.995	3,34E+09
KCNE1L	KCNE1-like	-0.777372182955774	-0.0979832063540869	0.104801283508013	-0.244877030868644	-0.308660974152289	0.00222245499759578
KCNJ1	Potassium inwardly-rectifying chann	156.405.987.346.328	157.590.083.287.478	0.102.636.218.973.034	0.940970011680273	174.435.520.147.557	0.000200891967580268
KCNJ1	Potassium inwardly-rectifying chann	141.128.370.808.777	157.916.101.678.418	0.851151120921983	120.599.027.081.509	183.104.475.995.758	0.000835474933221815
KCNJ4	Potassium inwardly-rectifying chann	0.177489490191624	0.221187727877338	0.481781892329724	0.847005047651347	0.661651813928849	0.00176142854905207
KCNJ9	Potassium inwardly-rectifying chann	0.371665529417811	0.326763676080334	0.308342657176004	0.31842135367036	110.640.757.425.661	1,24E+08
KCNK1	Potassium channel, subfamily K, me	188.458.712.068.533	195.032.725.849.428	153.803.377.056.787	177.073.608.758.962	241.309.475.569.929	0.00203461721730234
KCNK5	Potassium channel, subfamily K, me	0.349361346556974	0.326677189849831	0.214119617591520	0.315721279602882	0.988537870317015	7,83E+09
KCNMB1	Potassium large conductance calciu	-0.126081746324098	-0.270415661867183	-0.101364705281916	-0.07183797398433	119.999.380.971.830	2,55E+07
KCNN3	Potassium intermediate/small condu	-0.108133772695333	-0.0069320595359607	0.397958445547293	0.56669270893538	0.0856260551914037	0.00282757859959355
KCTD3	Potassium channel tetramerisation c	-0.284045522721049	0.25225167234404	0.108691719572858	0.324430419861909	0.476239330778854	0.0060798769912242
KCTD9	Potassium channel tetramerisation c	0.0370841340413309	-0.180171157486781	-0.514196939657445	-0.483088814121459	-0.470185574194197	0.00140066797464624
KDEL2	KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasm	0.93698653920907	0.960819828958444	0.624139803042754	0.647652700400033	0.826965712283853	0.00251749057422689
KDR	Kinase insert domain receptor (a typ	153.484.156.147.320	139.211.931.204.390	114.879.346.482.828	0.93949567547851	178.564.318.501.553	0.000406287613565992
KHSRP	KH-type splicing regulatory protein (0.709219069212425	0.756437901531821	0.362234244966563	0.411332510275167	0.711935613763277	0.00585479119307057
KIAA0240	KIAA0240	-0.276678044369104	-0.0543377990036769	0.155606967343456	0.117404403688334	-0.313273744806856	0.00182939222699848
KIAA0391	KIAA0391	-0.437394287145822	-0.438369042944396	0.0514241821408897	0.162105576069994	-0.260048100832583	0.00138242232430612
KIAA0672	KIAA0672 gene product	0.57691790991657	0.470417339252049	0.0456422427981956	0.137883782339391	0.822960837666158	0.000921529706472969
KIAA0947	KIAA0947 protein	-101.916.209.586.198	-0.801102203247988	-0.748894222473064	-0.821965645556296	-152.743.405.970.816	0.00184149282826325
KIAA0953	KIAA0953	238.417.054.466.064	210.622.996.826.093	185.209.640.117.273	183.142.786.576.024	243.344.827.421.505	0.00213064800824074
KIAA0984	KIAA0984 protein	-0.173873012099172	-0.206182881657500	-0.756109142346468	-0.519388966015797	-0.120246022976975	0.000961333576679568
KIAA1109	KIAA1109	-0.0722216580127036	-0.261096966264440	-0.213068934790069	-0.285500296050714	-0.542451911712293	0.00436444317681541
KIAA1189	KIAA1189	0.65522219570916	0.698446702346124	0.102815728332039	0.126715928400973	0.303706411775368	0.000996970207534148
KIAA1211	KIAA1211 protein	0.429333819328441	0.41882248554021	-0.0563092615046853	0.126632344603045	111.257.813.225.954	2,07E+06
KIAA1274	KIAA1274	0.195216563764351	0.181388080933002	0.0354462879988642	-0.176327137855842	0.468278873172391	0.000554175119766234
KIAA1549	KIAA1549 protein	-0.320894681197418	-0.165447322414919	-0.234530360997903	-0.200290462255862	0.247665288446931	0.000373704675924758
KIAA1641	KIAA1641	-0.375337729586329	0.000537858714578332	0.198027748992492	0.355416078855931	-0.0763936059623862	0.000860388549380848
KIF1C	Kinesin family member 1C	0.804452767057979	101.943.088.479.609	0.441708471572453	0.645055399596582	117.330.742.175.649	0.000580804232021697
KIF9	Kinesin family member 9	184.508.278.365.480	174.599.354.783.118	136.314.028.344.656	170.876.337.270.888	23.278.721.417.873	1,13E+09
KIFC2	Kinesin family member C2	0.417590111970986	0.295409070280592	-0.0615310557378325	-0.114421429816232	0.0563395321980538	0.00241033274579481
KIR3DL1	Killer cell immunoglobulin-like recep	-0.338747582564924	-0.434758146754253	-0.472900811321826	-0.215471211470027	-125.137.168.852.509	0.000636008178890039
KISS1	KiSS-1 metastasis-suppressor	-121.686.198.792.396	-103.568.555.906.774	-189.558.801.246.258	-180.179.573.571.797	-182.101.002.339.781	0.000125352059741156
KLC2	Kinesin light chain 2	0.804727653838436	0.941154621287255	0.939016950228144	117.144.138.706.215	132.694.817.882.616	0.00436928507912654
KLF12	Kruppel-like factor 12	-0.74528223432638	-0.404797043143018	-0.776073909851592	-0.392383579389067	-140.727.502.331.360	0.00174371133819006
KLF4	Kruppel-like factor 4 (gut)	126.903.896.390.448	105.962.245.819.416	0.746779620921247	110.189.958.570.668	147.585.478.050.332	0.003056932321519
KLF6	Kruppel-like factor 6	-151.640.993.657.958	-167.495.578.234.324	-247.597.933.917.256	-219.744.001.119.092	-185.059.000.070.420	6,34E+09
KLK7	Kallikrein-related peptidase 7	0.432474914940712	0.0801500012359996	-0.329162367125123	-0.0579184078090309	0.0263721788216405	0.00540057028308659
Kikbi4	Plasma kallikrein-like protein 4	0.57745672410363	14.834.403.592.303	0.372651155502105	0.727946501855979	125.268.798.815.746	0.00167164341083013

KLRG1	Killer cell lectin-like receptor subfam	-113.799.685.692.216	-0.903161596819416	-0.434551306536488	-0.937673261104109	-145.960.588.482.721	0.00240379243363672
KRT2	Keratin 2 (epidermal ichthyosis bullc	-0.44788295409098	-0.290664196006198	-0.877495152613247	-0.601141657930136	-0.751941388466744	0.00408148859350564
KRT8	Keratin 8	0.633833312089573	0.29681744941069	0.0906365396866163	0.332454065777247	0.763529676746683	0.00469825861927886
KRTAP4-7	Keratin associated protein 4-7	0.194449298521451	-0.136980339012000	0.074582897030689	-0.334244502411228	-0.249285332376375	0.00301253714082728
LACTB2	Lactamase, beta 2	-0.630377918734002	-0.367283686072264	0.0051400255251997	-0.136437684169132	-0.114446101772576	0.00322321794616927
LAG3	Lymphocyte-activation gene 3	-0.388240606010815	-0.281527859921707	0.0665279012300829	-0.0461283553896088	-0.274291660889044	0.00570681193061738
LAMA5	Laminin, alpha 5	0.290584815523101	0.241299567269313	0.50679812314095	0.348215254408581	0.788343958770501	0.0058515249213677
LAPTM4A	Lysosomal-associated protein trans	231.543.460.381.338	216.091.366.422.515	186.141.007.950.864	199.681.912.624.400	212.263.153.858.868	0.00368145628546632
LATS2	LATS, large tumor suppressor, hom	0.774276889115923	0.611891412306773	0.516394336267446	0.440414692761313	0.916545834688373	0.00270010150171774
LAX1	Lymphocyte transmembrane adapto	-0.0809309129343307	-0.0250376420181499	-0.400019668207376	-0.364572717923289	-0.765874654612446	0.00189931526389848
LBA1	Lupus brain antigen 1	-0.834665177088247	-0.597929367271922	-0.294360583241469	-0.539008765458709	-120.670.888.491.081	0.000400873383878699
LDB1	LIM domain binding 1	-0.542710051591907	-0.478689427409306	-10.240.804.683.516	-0.573472140760022	-0.536463019477394	0.00553305737220008
LDB2	LIM domain binding 2	0.674405751520919	139.012.508.403.461	-0.153332468410242	0.0919038555440756	175.563.239.307.004	0.00044026412241995
LDHA	Lactate dehydrogenase A	277.031.732.902.213	274.462.216.789.349	182.052.397.688.099	225.993.120.209.840	345.614.419.541.397	1,91E+05
LDHA	Lactate dehydrogenase A	0.388189422676824	0.0612900377367937	-0.342237923840107	-0.0870093486136976	-0.0541072476355916	0.00243664264066642
LEMD1	LEM domain containing 1	157.352.716.682.757	168.762.501.766.469	153.931.013.909.119	133.760.736.799.671	276.407.617.676.197	6,82E+04
LENG4	Leukocyte receptor cluster (LRC) m	0.764159014617132	0.389489679813143	0.0316054323140526	0.314486783825393	0.112416708717588	0.00304306406011731
LEP	Leptin (obesity homolog, mouse)	-0.629017297103609	0.0811458073550825	-0.239728203890101	0.274809925259282	-0.332593792565864	0.00469519397087774
LGALS2	Lectin, galactoside-binding, soluble,	0.661248639011752	0.429896689999782	0.0179243592035165	0.0382150215586313	0.480306471622479	9,62E+09
LGALS9	Lectin, galactoside-binding, soluble,	-0.332459305701672	-0.0630858473479542	0.0719525685732064	-0.0994741406793634	-0.417525445191554	0.000466389978012547
LGP2	Likely ortholog of mouse D11lgp2	0.075384518667166	-0.0724237883878812	-0.3963451869743	-0.395065586906553	-0.121286164612944	0.000177303299719433
LIME1	Lck interacting transmembrane adap	-0.410325978439016	-0.519128222937262	-0.394206753284334	-0.751928644157975	-103.920.362.702.321	0.00328382029987865
LIMK2	LIM domain kinase 2	-0.192715459064977	-0.108856680653556	-0.754677334625801	-0.580795357231504	-0.293416738858158	0.00250977403390870
LINS1	Lines homolog 1 (Drosophila)	-169.355.705.275.875	-0.978356532012335	-0.537561373117764	-0.794499839648524	-160.335.859.523.528	0.00279687949200025
LIPF	Lipase, gastric	0.648779964483099	0.309002139460193	0.0272799399504584	-0.0281325064015099	0.235878601272312	5,54E+08
LMAN1	Lectin, mannose-binding, 1	-0.593476230698025	-0.55956690056661	-0.215843389070709	-0.205069449123043	-0.67249365238519	0.00394395200546179
LOC133874	Hypothetical gene LOC133874	-132.503.521.190.187	-134.718.174.784.956	-146.865.778.377.530	-158.032.870.583.425	-230.438.146.039.739	0.00112848179249204
LOC143286	Hypothetical protein LOC143286	-0.348037137801772	-0.339467568628104	-0.691054088634432	-0.596385991642688	-0.0492256664708942	0.00128849474501766
LOC148189	Hypothetical protein LOC148189	-100.584.859.608.874	-105.114.014.439.784	-0.429593873179146	-0.111717682402932	-0.70275391647482	0.00154022965202282
LOC149351	Hypothetical protein LOC149351	0.0230017597568324	0.226005429836335	0.222886598824591	0.470231450265081	0.838015137446062	5,40E+09
LOC149837	Hypothetical LOC149837	0.0483967361944655	0.0460431872116652	0.0863738983919894	-0.0301140170054721	0.483758608615612	0.00254246972402067
LOC157627	Hypothetical protein LOC157627	0.698754767658518	0.560371554857676	0.484697255323523	0.747782112446885	140.232.894.720.987	0.00144322046661021
LOC196993	Hypothetical protein LOC196993	-0.00489030301377636	0.068685633138064	-0.0472700189749657	0.000334489139595157	0.87539859675462	0.00010064294027253
LOC283079	Hypothetical protein LOC283079	0.968737483879219	108.987.928.168.430	0.514819474979763	0.98320459182715	183.572.701.579.422	7,13E+07
LOC285628	Hypothetical protein LOC285628	-0.428080353153260	-0.107583278263040	0.487622501920555	0.55388266248587	-0.00257936972545648	0.00575123628551518
LOC339803	Hypothetical protein LOC339803	148.574.948.308.222	109.520.891.625.742	101.356.686.887.410	0.796493657692908	143.268.958.247.757	0.00195665669811695
LOC339984	Hypothetical protein LOC339984	230.359.361.209.695	241.899.978.869.019	177.236.863.252.764	231.249.668.457.290	255.717.166.764.982	0.00242642928533748
LOC388494	Hypothetical gene supported by AL3	0.668100641643085	0.929990245673163	0.871099425124112	101.321.144.550.918	141.968.468.211.400	0.00139282572331527
LOC388796	Hypothetical LOC388796	-0.120884182021600	-0.823150060002771	-0.655825575803795	-0.655938035050431	-102.087.571.545.370	0.000454496339837773
LOC56964	Hypothetical protein from EUROIMA	0.220846242498877	0.449914874311244	0.241217884944639	0.271064987580765	0.867763243703928	0.00386951478965564
LOC641522	ADP-ribosylation factor-like protein	0.373864555652662	0.218127960280339	-0.139734449927758	-0.0676200759367339	-0.731365974408635	0.000314497105733341
LOC728264	Hypothetical protein LOC728264	0.583824281264211	0.75463853457651	0.478778877676346	0.97739150813255	0.74205194850106	0.00474965617488764
LOC729258	Similar to ribosomal protein S11	-129.301.776.226.687	-136.971.840.496.378	-171.908.069.867.565	-145.771.116.229.567	-161.229.399.001.256	0.000961549610399192
LOC729852	Hypothetical protein LOC729852	-0.616135085192	-0.66533946247294	-0.136973548510649	-0.296548250228722	-0.806161221945895	0.00519040012152829
LONRF2	LON peptidase N-terminal domain a	102.098.664.174.443	0.968552891062108	0.809408577429588	12.648.679.523.014	152.991.562.421.224	0.00165463629721153

LPL	Lipoprotein lipase	0.291790618405193	0.518460093926101	0.123817362030514	0.148311055789568	0.713348953468915	0.00255577295824286
LPP	LIM domain containing preferred tra	0.770249414832036	0.280818128648425	0.0335233926628766	0.180324897298462	119.377.530.800.241	6.48E+08
LRP1	Low density lipoprotein-related prote	248.366.234.322.333	231.737.416.233.048	175.642.350.216.942	160.499.802.134.239	201.448.095.633	0.00101341139265113
LRP12	Low density lipoprotein-related prote	0.674789305769136	0.729786025354636	0.229882802738283	0.31920577338071	104.731.409.369.512	5.33E+08
LRP3	Low density lipoprotein receptor-rela	0.821000074870262	0.669253484853527	0.793728321400706	105.460.231.927.965	135.636.551.922.868	8.13E+08
LRPAP1	Low density lipoprotein receptor-rela	0.813793505316346	0.885981593324628	0.309698351680219	0.538144368193691	0.851833622381648	0.000161886819395238
LRPPRC	Leucine-rich PPR-motif containing	0.393004771918857	0.116060790695189	0.489074384243666	0.0856204453344472	-0.0959549053127061	0.00397875773298185
LRRC32	Leucine rich repeat containing 32	202.174.643.452.191	211.436.291.600.863	163.767.870.873.883	181.798.940.941.448	245.210.876.196.095	0.0038289997178351
LRRC56	Leucine rich repeat containing 56	0.980561883197834	0.92862787704383	0.563309011557326	0.448768708171857	105.394.918.630.807	0.00135700606324270
LRRC8A	Leucine rich repeat containing 8 farr	-0.0899985054999893	0.128813182836526	0.341482501098164	0.458900136354771	0.515254978608542	5.50E+09
LRRC8D	Leucine rich repeat containing 8 farr	-0.304481123659344	-0.441970374042331	-0.776082958260771	-0.536141114676599	-0.978529956592333	0.000163603049049296
LRRN3	Leucine rich repeat neuronal 3	-212.860.347.988.840	-166.341.170.519.363	-120.529.451.838.716	-0.293391604766573	-136.917.665.638.585	0.00250175919032461
LSM8	LSM8 homolog, U6 small nuclear Ri	-121.944.040.069.009	-106.911.907.493.226	0.148461772657764	0.285373416671737	-105.280.504.964.092	5.04E+07
LTA	Lymphotoxin alpha (TNF superfamily)	-0.58734245602278	-0.0632336150556413	0.0521813176872442	-0.559389709955664	-119.916.262.854.504	0.000321377386994354
LTA4H	Leukotriene A4 hydrolase	-0.116362775238241	-0.223383323486488	-0.493120486614796	-0.518036270757782	-0.467102767433865	0.00301415775040176
LTB	Lymphotoxin beta (TNF superfamily)	-270.459.481.648.157	-256.689.183.352.722	-211.140.057.439.264	-244.614.950.812.196	-332.781.914.372.260	0.000800486369740544
LTBP2	Latent transforming growth factor be	205.624.082.973.616	191.658.755.867.483	136.222.330.876.095	161.391.083.457.977	256.914.462.095.088	3.36E+06
LUM	Lumican	202.784.940.968.771	220.477.065.089.953	219.503.260.798.387	232.550.905.184.435	28.288.468.574.793	0.00153730892194219
LY6H	Lymphocyte antigen 6 complex, locu	0.134069958412699	0.0231405649769431	-0.101031431264673	-0.157529345619705	0.309382441582319	0.000600290611218041
LY6K	Lymphocyte antigen 6 complex, locu	250.440.086.769.239	210.059.153.361.053	162.158.844.936.409	208.643.307.167.927	267.811.838.170.688	5.98E+09
LYZL6	Lysozyme-like 6	0.484027419821078	0.696438687891202	0.66747490221887	0.837507943087716	145.134.742.459.622	0.00110669529241648
LZTFL1	Leucine zipper transcription factor-lil	0.347607288437366	0.284762312653521	0.9445578369219	0.537545503608166	0.715989383171284	0.000410136216719335
MAEL	Maelstrom homolog (Drosophila)	261.294.220.386.738	26.330.284.475.741	172.749.145.169.788	230.201.076.986.626	296.761.166.226.902	0.00252387106592742
MAF	V-maf musculoaponeurotic fibrosarc	0.0112177888244173	-0.0810438359129907	-0.258150773405847	-0.426230776017264	-0.516557768751626	0.00417729892373261
MAFK	V-maf musculoaponeurotic fibrosarc	0.563469763722262	0.151900114223526	0.166373259562845	-0.0278179447760649	-0.267390287531971	0.00205029895325964
MAGEA1	Melanoma antigen family A, 1 (direc	0.177184803999443	0.138333923452122	0.531962744220104	0.529355088031465	0.541098843969411	0.00415790755375619
MAGEH1	Melanoma antigen family H, 1	0.447177750231285	0.364677873893424	0.0555336004528873	0.183065249876301	0.718575039298082	0.000290254351226386
MALAT1	Metastasis associated lung adenoca	-0.58341818928121	-0.547563523324658	-128.777.786.708.634	-121.159.123.503.324	-109.577.683.157.881	8.69E+07
MAOA	Monoamine oxidase A	0.955212061879292	0.96464592152631	0.631208272446577	0.786884066475868	133.634.446.549.825	0.000797808349812418
MAP3K2	Mitogen-activated protein kinase kin	-0.550016718403253	-0.0425049384972818	0.145696314847896	0.00295105904144859	-0.489198476658754	0.0028863560080299
MAP3K7	Mitogen-activated protein kinase kin	-0.658612374995794	-0.547741604209985	-0.152012089923242	-0.369102338640979	-0.750763829279541	0.000858559233268512
MAP3K7IP1	Mitogen-activated protein kinase kin	-0.307064506905926	-0.189870147899184	0.199415328900407	0.362115976260267	-0.152264501475070	0.00295285651849966
MAP6D1	MAP6 domain containing 1	155.829.472.854.728	141.941.350.188.633	0.963639311870488	148.370.156.513.359	193.418.850.977.841	0.000386908938390261
MAPK8IP1	Mitogen-activated protein kinase 8 ir	-0.0398780749806555	-0.122099202092777	-0.185435974507425	-0.0705105523556704	0.512133730043384	0.000673115612599801
MAPK8IP2	Mitogen-activated protein kinase 8 ir	0.833850297152614	0.809835012218526	0.415798117658357	0.477240062882704	104.509.654.647.240	0.000252436247212014
MAPRE3	Microtubule-associated protein, RP/	240.140.375.660.391	205.739.027.019.336	166.063.916.548.203	173.891.756.176.239	240.130.585.356.929	0.000125851298365753
MARCKS	Myristoylated alanine-rich protein kir	0.559313196718876	103.695.846.414.358	101.410.396.806.462	148.372.248.799.314	194.195.137.069.191	1.33E+08
MARK1	MAP/microtubule affinity-regulating	0.0671127899245593	-0.0601114490454848	-0.506631017493794	-0.43033364424622	0.455862911064092	5.78E+07
MAST4	Microtubule associated serine/threoi	143.055.001.327.079	0.883887690666144	0.549248605108517	0.764044796799835	0.615589352874871	0.000212172938245348
MAX	MYC associated factor X	0.0629607209290305	0.38893672470314	0.298590804583374	0.233939098261229	-0.278639284254459	0.00241226875844559
MBP	Myelin basic protein	0.132352542862544	0.0272806750499166	-0.2176217171338941	-0.00703451478317535	203.459.324.561.001	4.12E+06
MCAT	Malonyl CoA:ACP acyltransferase (r	136.535.670.296.582	155.499.831.972.613	117.431.169.877.602	140.948.708.729.278	182.867.269.761.586	0.00024912983177471
MCL1	Myeloid cell leukemia sequence 1 (E	-106.002.237.443.568	-150.087.254.370.079	-187.970.693.365.895	-181.822.085.529.634	-200.504.050.151.639	8.49E+08
MCRS1	Microspherule protein 1	0.49775814220612	0.278184748832932	0.327598402241277	0.079564192169176	-0.129718596623038	0.00123869425939522
ME1	Malic enzyme 1, NADP(+)-depende	118.132.184.965.308	123.611.379.867.703	0.874925549978742	0.538769471746341	0.994490271910916	0.00137683255678049

MEGF6	Multiple EGF-like-domains 6	-0.507200944155201	-0.417141377143825	-0.424127003344566	-0.490347952795636	-108.600.914.797.976	0.00104331536396027
MEIS2	Meis1, myeloid ecotropic viral integr	0.158121210236125	0.125165654701498	-0.109866816506656	-0.128464955105851	0.919071398462456	1.15E+07
MFAP2	Microfibrillar-associated protein 2	0.108610441166114	0.219948674812667	-0.305549219978957	114.514.351.150.639	118.614.569.184.038	0.000195645791686655
MFAP5	Microfibrillar associated protein 5	0.352494988329283	0.44132826830912	-0.00442245956682852	0.15147805803608	0.588300957006586	0.000190881523441187
MGC33302	Hypothetical protein MGC33302	-0.495778310615322	-0.712684365308766	-0.661309264986872	-0.846329234816435	-114.397.443.165.087	0.00537537352757884
MGC72104	Similar to FRG1 protein (FSHD region)	0.189853829203115	0.00422139285637619	-0.179417007277349	-0.423255526215475	-0.55864410015445	0.000324719404586672
MGP	Matrix Gla protein	419.514.452.164.521	398.953.591.640.132	302.765.881.256.881	368.099.540.550.849	387.178.002.721.908	0.000808111328437754
MIF	Macrophage migration inhibitory fac	0.866061782826957	0.762369895076645	0.338924704635892	0.625328165745884	0.605301929924722	0.00480423611152747
MIOX	Myo-inositol oxygenase	350.776.785.482.309	313.025.711.213.960	247.561.683.749.712	327.348.403.216.107	310.707.701.827.496	0.00191789724522450
MITF	Microphthalmia-associated transcrip	0.384867076443966	0.0621707799854499	0.00159395176888387	-0.0982617790528	0.460312249765153	0.000231799455143932
MKLN1	Muskelin 1, intracellular mediator co	0.607968737714332	0.346344400340343	0.229790861919979	0.0219737858990344	0.126612094098408	0.0039402923310653
MLF1	Myeloid leukemia factor 1	209.942.985.130.602	201.908.558.879.321	153.878.340.857.955	173.289.862.606.868	250.911.387.532.703	0.000109407766209054
MLF2	Myeloid leukemia factor 2	0.948978972766671	0.996849747696216	0.501716643286518	0.709357416379724	0.69843434287535	0.00353311941792383
MLL	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage l	-0.802606663512062	-0.495093670928077	0.102395967990259	0.19940681179433	-0.532429664460726	0.000499370993516016
MLL	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage l	0.180968195414429	0.220881573713572	0.501950412975143	-0.0810432795352598	-0.105778564891849	0.00512983380169615
MLLT10	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage l	0.186462270014907	-0.086243617289315	-0.340704802298338	-0.245524904297948	-0.194034173643851	0.00120509008485271
MLLT3	Myeloid/lymphoid or mixed-lineage l	-127.897.515.768.803	-109.199.388.139.060	-0.343932271354803	-0.9880213892322	-187.245.606.485.257	2.69E+09
MLYCD	Malonyl-CoA decarboxylase	0.135171675296838	0.264681107712909	0.147510116579763	0.164164632621668	0.601725646456601	0.00121208167059049
MMP8	Matrix metalloproteinase 8 (neutroph	-0.225219853150638	-0.402521014600961	-0.536784350683952	-0.469645982635675	-127.008.234.065.474	0.00348518552390095
MMP9	Matrix metalloproteinase 9 (gelatinas	0.777188007252742	0.701993221935664	0.255269720553081	0.331659821153822	0.529748967336359	0.00391009150396157
MOCS2	Molybdenum cofactor synthesis 2	0.637973497347736	0.726027971724986	0.726549045711943	0.8518165764329	105.573.762.017.546	0.00259318454847865
MOXD1	Monooxygenase, DBH-like 1	125.311.262.416.815	146.347.123.331.709	0.796206316544947	125.876.552.140.059	181.518.366.942.288	0.00163019459680510
MRC1	Mannose receptor, C type 1	0.181554287626456	0.311669178952598	-0.217540013717256	-0.100568699396866	0.478168436460703	1.98E+08
MRPL24	Mitochondrial ribosomal protein L24	-0.587219214413266	-0.738261667032511	-0.981225896406264	-0.631477439148981	-0.502326799062892	0.00429165266874903
MRPL42	Mitochondrial ribosomal protein L42	-0.447762118468927	-0.106380183814076	0.110708947158315	-0.0916749952673776	-0.265011457243381	0.00176120058561521
MRPS17	Mitochondrial ribosomal protein S17	0.281265338892198	0.0952553696423235	0.085235669295843	0.0923672299870029	0.488331150284459	0.0044314350502083
MRPS18C	Mitochondrial ribosomal protein S18	-105.707.304.757.443	-136.473.434.786.254	-154.412.960.284.420	-124.743.604.591.268	-144.078.737.659.155	0.00289351372476002
MS4A2	Membrane-spanning 4-domains, sul	0.462075444068426	0.518651773143737	-0.306779920514512	0.024942740293185	0.660491906479143	0.000227736527220279
MS4A4A	Membrane-spanning 4-domains, sul	0.282154029281942	0.124892846692890	-0.165913085181820	-0.180857668477841	0.371703538925045	0.000204034854141076
MS4A5	Membrane-spanning 4-domains, sul	103.189.731.546.081	108.809.271.282.023	0.601392652541082	0.712688229907951	195.849.727.676.412	9.02E+06
MS4A7	Membrane-spanning 4-domains, sul	0.211853828410438	0.210494058650334	-0.282210801027222	-0.137448971652911	0.706363353460216	5.72E+06
MSLN	Mesothelin	0.485661309095363	0.535225503977813	0.601479184827211	0.591310430506069	0.909093458301539	0.00213401454447882
MSRA	Methionine sulfoxide reductase A	0.963987647659645	0.879467302189848	0.599835530089497	100.160.550.682.855	120.568.889.476.550	0.00120863443916046
MSX1	Msh homeobox 1	171.135.603.021.002	183.454.022.999.723	120.629.640.385.681	149.059.485.936.511	21.026.186.115.924	0.00279977488298761
MT2A	Metallothionein 2A	145.067.870.191.713	135.227.113.425.198	0.00787078795183094	128.319.846.856.241	138.722.115.238.067	0.000325244931935927
MTRF1	Mitochondrial fission regulator 1	0.391537204940543	0.424598586676318	0.0136569389332928	0.091670728693951	0.626660939881262	0.00071379852872508
MTHFD1	Methylenetetrahydrofolate dehydrog	-0.0476583968566667	0.0116580756815288	0.417253665052437	0.346947472356109	0.0858055453228965	0.00217428891928255
MTL5	Metallothionein-like 5, testis-specific	157.207.997.925.389	184.272.057.124.651	116.426.665.213.001	100.474.716.362.121	196.469.015.927.299	0.000745461144241009
MTMR14	Myotubularin related protein 14	-0.300085280971264	-0.253666685430532	0.125739632520388	-0.522249797865795	-0.377634808153457	0.00220354392633999
MTMR2	Myotubularin related protein 2	-0.127289077991216	-0.182277902140637	-0.560491422353517	-0.379171784638995	0.131634665504610	0.000171151213854206
MUC17	Mucin 17, cell surface associated	-0.356186598684702	-0.204115994963306	0.0529820522967388	0.114547180123317	-0.323934450253749	0.00421954941242127
MXRA8	Matrix-remodelling associated 8	0.73831982829027	0.864951416947406	0.904139265721839	103.571.650.677.305	139.719.409.303.782	0.00259658626436409
MYL5	Myosin, light chain 5, regulatory	-0.232335486497000	-0.0080868330318765	0.0991574994495523	0.105938980373626	-0.624910268491744	0.000213417633202333
MYLIP	Myosin regulatory light chain interac	-0.515274144976183	-0.0422870269843858	-0.211090629744302	-0.320093672988774	-0.610355715835884	0.00103503626985380
MYO6	Myosin VI	109.023.096.383.624	102.339.022.423.260	0.519565425778535	0.90462437869344	118.653.787.556.364	0.00411431278843424

MYO7A	Myosin VIIA	0.0242163773872855	0.120786927546514	0.523661067836329	0.416659219350301	0.215652315590301	0.00341055407183771
MYO9B	Myosin IXB	-0.129027304409979	0.175240303867845	0.615273389763013	0.478796397181042	-0.259160165537462	1.15E+09
MYOD1	Myogenic differentiation 1	-0.049456238443984	0.182684382459657	0.36492559998004	0.381008042628016	-0.112945658097639	0.00581781261730591
MYOM3	Myomesin family, member 3	0.00945581592590952	-0.0359652122382915	-0.598227380720173	-0.342537917896394	-0.00516107447911565	0.000560748738959151
MYRIP	Myosin VIIA and Rab interacting pro	0.0624341529505726	0.27531652067945	0.0209745765989427	-0.118522467741922	0.928834467124135	0.00104074980532911
NAIP	NLR family, apoptosis inhibitory prot	-0.0762928057278012	0.434091502292012	0.61198627177997	0.69979779842669	0.317386749790798	0.00054641780579283
NANOS1	Nanos homolog 1 (Drosophila)	0.180932708251357	-0.203599486011795	0.261890510981176	0.562618581461952	0.717465655167483	0.00349136413624086
NCF2	Neutrophil cytosolic factor 2 (65kDa)	-0.103415180709692	0.311834580536327	0.486502309215737	0.396586823133448	-0.0366622759315498	0.000114201997458341
NCK1	NCK adaptor protein 1	7.69E+07	-0.127411597514103	-0.451681424275342	-0.547998377842587	-0.451505183330619	0.00192716505620083
NCKAP1	NCK-associated protein 1	156.575.016.592.615	172.268.223.046.862	119.252.424.142.271	118.491.146.471.395	196.917.091.338.954	0.00339138416160055
NCL	Nucleolin	-0.148944851304724	-0.368048950446665	-0.721719085688582	-0.877616682249767	-142.539.304.019.346	4.98E+09
NCLN	Nicalin homolog (zebrafish)	0.631663671687495	0.806451910362029	0.58776887176823	0.699992281196097	130.591.530.846.441	0.000582332943267724
NCOA2	Nuclear receptor coactivator 2	-0.109676887344077	-0.203535453629544	-0.527949569298993	-0.630828573650332	-0.844154656309677	0.00234920902742080
NCOA4	Nuclear receptor coactivator 4	-0.185744684953762	-0.136421312367527	0.259040812117787	0.203825097449587	-0.211276406317966	0.00332067692184337
NCOA5	Nuclear receptor coactivator 5	-0.111439808352360	0.0696867203902459	0.589025866385014	0.562455308432452	0.435440228443631	9.78E+08
NCOR1	Nuclear receptor co-repressor 1	-0.515738208181666	-0.461923894819807	-0.501982983654529	-0.878161192196714	-102.166.008.745.649	0.00118148771299945
NCR2	Natural cytotoxicity triggering recept	-0.0243697907335666	0.104615434590264	-0.381811483898508	-0.469286997702454	-0.0611597810015098	0.00184919598841410
NDN	Necdin homolog (mouse)	222.797.929.863.278	221.158.049.019.668	141.902.989.444.564	187.101.427.240.199	274.218.655.491.105	3.99E+09
NDRG1	N-myc downstream regulated gene	140.591.384.540.583	108.376.581.440.685	0.916388210180276	100.443.678.017.021	134.200.852.107.296	0.00303420118562475
NDRG2	NDRG family member 2	291.553.089.692.914	268.256.782.306.033	210.082.474.058.274	252.965.626.945.279	25.977.155.228.138	0.00160018976049132
NDUFA9	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.0391330887076304	0.150279866700016	-0.0114760761616462	0.0564668852874035	0.51228943528027	0.000904051843878082
NDUFB10	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.161687897881553	0.140666294652899	-0.35582850927806	-0.1137915068547	0.169958393718255	0.00222393841172267
NDUFB8	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.642284174708949	0.619968359847628	0.1152941647800088	0.40804854117165	0.456214559196341	0.00582721166536628
NEDD9	Neural precursor cell expressed, dev	0.0311620818080209	-0.169081865438515	-0.63624893899262	-0.377272384141808	0.127068113198427	0.000742450697000016
NEFH	Neurofilament, heavy polypeptide 20	0.130025791650307	0.128312588349143	0.0489122346488269	0.127467331834724	0.561584198508275	0.000132558407777073
NEFM	Neurofilament, medium polypeptide	156.726.943.577.012	148.960.396.406.998	100.520.918.325.388	114.130.566.291.349	167.431.843.104.787	0.000235675996620661
NEK2	NIMA (never in mitosis gene a)-relat	274.334.171.864.743	273.751.070.085.042	228.952.703.190.495	229.867.501.363.528	304.642.688.605.141	0.00098557389176323
NEK6	NIMA (never in mitosis gene a)-relat	-0.074397336712695	-0.106543157103987	-0.321076753950812	-0.314060341965232	0.511597186999792	8.66E+09
NEO1	Neogenin homolog 1 (chicken)	111.261.606.017.728	111.276.990.257.708	0.337359647367857	0.91908457358499	0.926681521494533	0.000456600090464156
NEURL	Neuralized homolog (Drosophila)	-0.237193624134979	-0.189411699083473	-0.790229833969584	-0.579828388492719	0.111588893402802	6.23E+08
NFASC	Neurofascin homolog (chicken)	0.209121354717327	0.213462260150973	-0.210145347887008	-0.206139069848199	0.182682430832804	0.00193355149333212
NFAT5	Nuclear factor of activated T-cells 5	0.0541561007381694	0.148832378433064	0.385493833130850	0.423961125238412	0.119303320742112	0.00533874076969771
NFKBIA	Nuclear factor of kappa light polypep	-0.00765888978265298	0.285659007480357	-122.090.135.415.423	-0.986929426041583	-113.425.630.509.292	1.79E+08
NGEF	Neuronal guanine nucleotide exchang	0.717959092518741	0.71629526988992	0.488677617879842	0.831365825554243	148.906.377.406.223	1.57E+09
NID1	Nidogen 1	0.651143513796441	0.197148041205779	-0.170708235227047	-0.0364401083424896	0.402502489512564	0.00545983264003593
NIPSNAP3B	Nipsnap homolog 3B (C. elegans)	0.252425441461585	0.498998484782416	0.0536269093255757	0.0302069884054763	0.226493629322391	0.00145578660357660
NISCH	Nischarin	0.616746113042489	0.552164600218927	0.0911922546118512	0.258194287730189	0.56585955589629	0.000201720039928438
NLRP1	NLR family, pyrin domain containing	-0.96615951935322	-0.82627511775488	-0.743172695292556	-0.955740098589807	-161.422.618.867.119	0.00120724627912288
NME5	Non-metastatic cells 5, protein expre	168.024.601.108.944	169.966.140.904.019	125.994.990.612.521	141.396.726.009.597	196.816.797.695.840	0.00388903934978302
NME6	Non-metastatic cells 6, protein expre	-0.515156731212879	-0.617049556526165	-100.159.266.534.937	-0.404653433140224	-0.706076929263494	0.00417439629393717
NMI	N-myc (and STAT) interactor	-134.965.398.417.149	-130.080.118.708.065	-0.938985934016716	-131.428.668.327.578	-167.066.259.373.864	0.00280350028011661
NMNAT2	Nicotinamide nucleotide adenyllyltran	13.742.182.652.445	114.021.821.431.666	0.791777886800352	111.031.224.622.252	108.568.203.403.326	0.00250481831999872
NNAT	Neuronatin	0.821333842885007	0.922272514710713	0.751807861729968	0.792708814082147	186.620.197.718.885	4.68E+07
NOB1	NIN1/RPN12 binding protein 1 homod	-0.631201884892079	-0.518349019600288	0.0460218712632008	-0.34779658306347	-0.395327699524121	0.00276162348350884
NOL3	Nucleolar protein 3 (apoptosis repre	0.311753312221713	0.347452745693429	0.385916252271322	0.684075377734282	102.860.265.062.975	0.00277720479450358

NOS2A	Nitric oxide synthase 2A (inducible,	0.845669084061492	0.650674260527921	0.719316426588798	0.655877608824715	123.937.014.566.861	0.00490324426057991
NOS3	Nitric oxide synthase 3 (endothelial	0.660377876848845	0.666210667360823	0.411556059286926	0.463808831438908	112.455.169.735.623	6.24E+09
NOSIP	Nitric oxide synthase interacting pro	-0.975461472308726	-0.824922154295374	-0.630931510002653	-0.366392580349408	-0.616868360979115	0.00593403675100621
NOX1	NADPH oxidase 1	0.0820821926824027	0.0637950988040631	0.161588333844941	-0.290252612290730	-0.741480948781901	0.000494013923675289
NPTX2	Neuronal pentraxin II	326.262.278.208.622	325.111.921.330.242	263.812.637.343.996	280.356.612.272.014	376.810.598.864.769	0.000252684093063823
NPY	Neuropeptide Y	0.339263005002733	0.0146575799021579	-0.0390070310097317	0.0999425841039584	0.367244085488061	0.00309932713785003
NQO2	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 2	153.659.684.813.995	131.456.123.473.994	110.141.233.085.184	0.965802234212054	144.977.891.663.382	0.00458810317998341
NR0B1	Nuclear receptor subfamily 0, group	0.374564978457416	0.292163225239615	0.0538708781564682	0.145374916718235	0.732141024548268	9.68E+09
NR2F1	Nuclear receptor subfamily 2, group	238.480.255.862.857	22.336.355.555.725	188.768.201.437.413	160.310.381.818.080	244.241.672.946.359	0.00219857775378745
NR2F1	Nuclear receptor subfamily 2, group	0.83678115015998	0.602074075329445	0.633698212593541	0.52309220016884	134.577.092.540.210	0.00448164453019153
NR2F2	Nuclear receptor subfamily 2, group	316.174.894.993.200	326.705.458.329.088	262.800.444.884.730	276.016.814.901.794	347.324.985.778.747	7.46E+09
NR2F2	Nuclear receptor subfamily 2, group	2.582.950.895.008	260.278.822.795.867	196.312.875.628.424	22.807.236.002.156	270.152.931.750.348	0.0015961075427544
NR2F6	Nuclear receptor subfamily 2, group	0.837512443319076	0.781232965211577	0.546868339064923	0.925568378333975	149.701.244.596.522	3.43E+07
NRG1	Neuregulin 1	-0.126113375070985	-0.0336638939792588	-0.459766773864602	-0.483888474328892	-0.193563239035060	0.00136601830468654
NRN1	Neuritin 1	11.076.852.491.546	0.857566699654336	0.61439035277742	0.777358004884229	160.586.842.371.318	6.33E+08
NRSN2	Neurexin 2	194.204.759.718.356	196.129.401.757.819	159.083.534.257.189	191.413.479.425.420	241.818.465.663.956	0.00220049865001154
NRXN3	Neurexin 3	0.774882306057485	0.637739101152349	0.70248277362741	0.645204179049001	129.141.237.719.123	0.00139064885550468
NSMCE1	Non-SMC element 1 homolog (S. ce	-0.0122384811470282	0.0450390893020598	0.329838727068818	0.449753674126786	0.361845048036435	0.000858529781975151
NTNG1	Netrin G1	0.753080650425292	0.931144712102558	0.284950578621284	0.470519497398842	0.67200891570989	0.00251758417917323
NTRK2	Neurotrophic tyrosine kinase, recept	175.290.397.924.593	181.919.465.114.737	138.059.666.563.773	138.979.742.307.596	219.305.831.748.850	0.00121793828731915
NTRK3	Neurotrophic tyrosine kinase, recept	0.483808548399028	0.429836672222623	0.206593548553050	0.334310305402327	0.92475165810186	0.000495821876448204
NUAK1	NUAK family, SNF1-like kinase, 1	0.861567663765074	0.761293196073289	0.862624732486883	0.92235935309522	154.621.182.268.453	0.000601396419387929
NUDT21	Nudix (nucleoside diphosphate linke	0.88915270696838	0.926540306828997	0.460967837181339	0.590679142706306	0.777919403624296	0.00330224485556736
NUP188	Nucleoporin 188kDa	104.626.883.926.143	124.107.938.506.579	0.827039725103945	0.968168548760254	127.519.480.305.876	0.000812705914958549
NUP214	Nucleoporin 214kDa	0.348493716925092	0.211984687673852	0.00210012950632275	0.0771736302207333	0.50086299092089	0.00344805254056239
NUP98	Nucleoporin 98kDa	0.368402840035369	0.613196357232198	0.379562335235157	0.738935885767371	0.95302730047993	0.00105565797794603
NUPL1	Nucleoporin like 1	-0.249612357865365	0.0918393871815639	0.516146110182574	0.077805091035361	0.172424945494844	0.00324916892338311
NXF2	Nuclear RNA export factor 2	0.230037753050772	0.299783797942817	-0.045125995699992	-0.0114005197556168	0.617771137244044	0.00095728874061817
NXPH3	Neurexophilin 3	102.610.779.776.552	123.236.586.256.058	119.754.755.943.108	127.838.569.633.388	193.774.320.879.680	0.000688985129516964
OBFC1	Oligonucleotide/oligosaccharide-bind	-0.148129648479480	-0.493174603782847	-0.0439838178969091	-0.474503035321096	-0.927855110720414	0.00240622777662714
ODAM	Odontogenic, ameloblast associate	0.873410442650577	0.687281154775127	0.374127034043229	0.436210348204396	0.577783228105884	0.00420640789449626
OGDH	Oxoglutarate (alpha-ketoglutarate) d	0.416805090654172	0.465726584551222	0.549877758752108	-0.118854915296109	0.483434359379736	0.000274005805629633
OGN	Osteoglycin (osteoinductive factor, r	-0.543734413280951	-0.418331516376336	0.301282737191293	-0.0148518879023325	-0.370989737670537	0.003543190562164
OLFM1	Olfactomedin 1	214.736.074.107.836	236.040.324.995.439	176.946.343.455.768	177.653.471.449.515	255.277.094.147.108	4.81E+09
OLFML2A	Olfactomedin-like 2A	0.78437881653629	0.770330961805122	0.45866959573075	0.643693699628448	115.678.711.709.557	0.00497837507319695
OPA1	Optic atrophy 1 (autosomal dominan	-0.611923499409368	-0.442886103564761	-0.571344832901579	-0.372661632033353	-122.515.593.209.728	0.00599369593415907
OPCML	Opioid binding protein/cell adhesion	-0.082284748237985	-0.0242646935241215	0.187899065157474	0.139141620715856	0.527459075289711	0.000774478095623461
OPTN	Optineurin	305.428.623.784.646	301.408.162.124.836	241.351.664.736.164	264.833.618.412.314	348.684.309.487.735	7.37E+09
OTOR	Otoraplin	-0.187374892048595	0.0407409252908797	0.315394556793064	0.176641464228640	0.173331232660721	0.000141327211101907
P2RY10	Purinergic receptor P2Y, G-protein c	-215.384.901.323.693	-17.680.509.518.647	-157.022.113.734.526	-206.661.437.059.588	-295.073.934.460.891	7.12E+09
PADI4	Peptidyl arginine deiminase, type IV	0.0746803751740742	-0.0632836238626493	-0.429309289530542	-0.238461211127029	-0.135370739335785	0.000676672973253143
PAG1	Phosphoprotein associated with glyc	-0.892818492745827	-0.818415958974102	-0.520685588305382	-0.473898292310723	-0.941177617451493	0.00457278292384423
PAK1	P21/Cdc42/Rac1-activated kinase 1	0.764170117092527	0.65293071547705	0.219763790503070	0.487311587999145	0.824001362121927	0.00554529954004786
PAPPA	Pregnancy-associated plasma prote	112.886.489.796.815	123.351.910.864.079	0.70216807241065	0.955914290739067	151.128.234.151.078	0.000213222078207368
PAPPA2	Pappalysin 2	0.822660773857643	0.704487761707126	0.367360514848831	0.425690610727243	0.695232888439749	0.00264588611264841

PAQR6	Progesterone and adipoQ receptor family	197.962.504.849.511	202.831.836.736.855	156.685.667.798.123	187.289.412.151.809	220.689.488.368.810	0.00257388773847051
PARVG	Parvin, gamma	-121.280.564.183.458	-133.301.304.127.584	-121.633.111.196.686	-157.773.021.541.732	-197.857.781.221.935	0.00308968173173281
PAWR	PRKC, apoptosis, WT1, regulator	0.0899710623530305	-0.135642403465613	-0.88441492876171	-0.847888137586356	-0.662190551891728	0.00267119448353664
PAX8	Paired box gene 8	-117.841.374.854.338	-140.848.177.040.773	-0.406246369933471	-101.606.779.978.819	-145.590.346.299.046	0.00353904800653187
PC	Pyruvate carboxylase	209.506.183.003.216	193.437.764.497.681	135.098.962.806.959	133.700.417.294.131	220.911.377.270.834	0.00379121284477262
PCAF	P300/CBP-associated factor	-140.078.694.190.591	-126.358.815.479.732	-122.288.094.163.594	-0.373085211534754	-1.646.030.241.506	0.00108812491736385
PCBP2	Poly(rC) binding protein 2	-0.834999007923156	-0.628818265541182	-0.0449666500012292	0.215325554836989	-0.474324938566806	0.00150851810130447
PCCA	Propionyl Coenzyme A carboxylase	0.234076742844660	0.321668811624666	0.184571942751319	0.184861493757988	0.68006912199098	0.00194980344189218
PCCB	Propionyl Coenzyme A carboxylase	126.940.562.941.893	121.911.800.970.060	0.73839588152776	0.977128902911961	133.358.070.911.616	0.00161605685529228
PCDHAC2	Protocadherin alpha subfamily C, 2	0.156283301240521	-0.137469196430503	-0.145975205536251	-0.122280674249379	-0.712361385735645	0.00417135152057379
PCF11	PCF11, cleavage and polyadenylation	-0.813603490727466	-0.944201113150747	-0.835186480138213	-0.648533615671099	-131.942.661.776.169	0.00529081482395263
PCGF2	Polycomb group ring finger 2	185.975.170.882.945	179.677.076.212.845	143.486.560.072.474	16.557.348.328.019	227.898.227.428.386	0.00345084104649607
PCID2	PCI domain containing 2	-0.39776048707183	-0.370718185604776	0.0406577806620942	-0.0709255554127191	-0.452480386193699	0.00243232480147135
PCLKC	Protocadherin LKC	0.175162098139062	0.348651229989366	0.499104556494024	0.456987748362233	124.268.023.383.416	0.00336092728576746
PCLO	Piccolo (presynaptic cytomatrix protein)	0.77558948506577	0.857979564599032	-0.62176016769339	-0.0883630170447896	0.854578993604775	0.000325169792861464
PCNXL2	Pecanex-like 2 (Drosophila)	-0.255084365005684	-0.0482722304350035	-0.182774403274103	-0.37680695197301	-0.693630875015645	0.00125444115562925
PCP4	Purkinje cell protein 4	178.835.273.042.223	165.172.334.892.038	119.453.357.845.238	148.235.994.220.553	170.415.573.936.335	0.00126625109383254
PCSK2	Proprotein convertase subtilisin/kexin	0.572883784395244	0.576984213136136	0.172212813315322	0.145148528156197	0.36935840336057	0.0052694972250752
PCSK7	Proprotein convertase subtilisin/kexin	0.125568919652827	0.122708247776518	0.0587216891195262	-0.0353392209089223	-0.288179410625450	0.00220549672574033
PDE2A	Phosphodiesterase 2A, cGMP-stimulated	265.991.284.339.359	274.599.797.041.304	209.376.255.952.351	245.839.077.901.436	299.744.268.556.952	0.000676445975873594
PDE2A	Phosphodiesterase 2A, cGMP-stimulated	250.219.157.555.195	256.762.281.420.054	201.613.064.716.678	201.189.932.188.199	286.256.598.567.673	0.000714367594599221
PDE4D	Phosphodiesterase 4D, cAMP-specific	0.201086818690494	-0.0632124186122225	0.346137813201993	0.149154987715230	-0.447774691534639	0.000628068545168156
PDE4DIP	Phosphodiesterase 4D interacting protein	-130.215.922.795.462	-154.483.139.591.850	-200.908.581.359.043	-165.377.090.128.274	-173.486.631.558.663	0.000176633086960181
PDGFA	Platelet-derived growth factor alpha	0.189816225582940	0.470272002396485	0.394718832777987	0.771914805854321	0.964719534313787	0.0050062489507897
PDHA1	Pyruvate dehydrogenase (lipoamide)	-0.562956181309252	-0.575856021645297	-0.144572382197166	0.108530323894070	-0.316084256008062	0.00154228209356509
PDI A3	Protein disulfide isomerase family A	0.158994911919225	0.00622318611044787	-0.555209684302081	-0.395004533806175	-0.116060083112775	0.00138187325680491
PDLIM3	PDZ and LIM domain 3	231.788.338.148.168	257.120.632.591.817	2.208.732.439.734	22.005.920.062.659	316.648.677.976.721	0.000294083235730901
PDZD2	PDZ domain containing 2	153.530.791.515.586	149.542.042.711.656	0.587659352589698	0.998935489414083	140.245.134.549.205	0.00050952951406643
PDZD4	PDZ domain containing 4	0.341606411840106	0.182345711799163	-0.265507784985467	-0.185715889991309	0.182737439647798	0.000807855924115059
PDZK1IP1	PDZK1 interacting protein 1	288.218.146.757.288	279.491.869.936.711	188.558.012.316.246	221.679.081.437.508	189.382.617.404.464	0.00109821623855583
PECAM1	Platelet/endothelial cell adhesion molecule	0.0164141560469740	0.251304929467606	-0.0364161629563592	0.235694488397578	0.43579826151463	0.00163314977692266
PEG10	Paternally expressed 10	265.070.125.069.459	267.882.378.594.903	210.928.391.461.489	187.346.200.379.062	302.910.128.191.218	0.00206030148879644
PELI1	Pellino homolog 1 (Drosophila)	-116.358.111.081.421	-0.740995361933774	-161.187.686.651.431	-178.018.562.463.744	-164.062.624.874.409	0.00350840746050133
PEX5	Peroxisomal biogenesis factor 5	0.812958227814183	0.78540157398855	0.547720724906357	0.720648073058555	108.790.899.854.160	0.00590328048657705
PFN1	Profilin 1	178.250.251.054.097	177.029.356.114.631	110.183.640.640.416	143.914.378.199.502	185.662.503.886.460	0.000963913507575612
PGAM2	Phosphoglycerate mutase 2 (muscle)	206.333.855.156.025	201.060.573.761.589	181.065.926.189.121	231.499.342.483.355	240.058.002.294.435	0.00174815108502665
PGLYRP1	Peptidoglycan recognition protein 1	-174.661.215.419.863	-118.758.261.888.259	-144.265.562.894.671	-0.71527612255091	-215.984.745.437.733	0.00549280587542567
PHACTR1	Phosphatase and actin regulator 1	0.178861800032384	-0.148761982715221	-0.372427895464906	-0.202447569904145	-0.204348379352202	0.000648367390076008
PHF13	PHD finger protein 13	0.669993177661803	0.148237355543662	0.631523521345286	-0.0711334612035228	0.605895860925423	0.00225181572684562
PHF17	PHD finger protein 17	-0.932048649750288	-0.904640614344477	-128.778.002.452.018	-137.625.930.471.653	-141.317.828.494.512	0.00239458747988979
PHF19	PHD finger protein 19	-0.748273948679541	-0.871258766955453	-0.139393432245508	-0.548534266545422	-119.589.336.874.408	0.000593520743948871
PI16	Peptidase inhibitor 16	0.250262824486563	-0.175939158032301	-0.158676690318499	-0.201937461730773	-0.24273257948622	0.00265029403582659
PIAS1	Protein inhibitor of activated STAT	-0.695689401577821	-0.448706757415634	-0.0280859253041103	-0.042775102994921	-0.421833230545647	0.000604477416981016
PICALM	Phosphatidylinositol binding clathrin	-0.274550951616733	-0.118396766901264	0.295314741625161	0.0539926855986795	-0.1116303920369	0.00195186340835081
PID1	Hypothetical protein FLJ20701	0.351922659304926	0.0352051897593198	0.209856564956788	0.327449188593811	-0.378892764132414	0.00256559436170277

PIGR	Polymeric immunoglobulin receptor	-0.461337613294808	-0.160588933871774	0.247062789993002	-0.195509004368995	-0.440785609338869	0.00578372588268098
PIK3CA	Phosphoinositide-3-kinase, catalytic	-138.271.837.337.206	-112.737.799.970.301	-0.814860060674147	-0.457736158761021	-187.228.745.364.808	0.00156397968728470
PIK3CD	Phosphoinositide-3-kinase, catalytic	-125.628.709.088.404	-0.661441451496794	0.115810477182423	-0.0670807156237297	-0.853627031997655	4.52E+08
PIK3R5	Phosphoinositide-3-kinase, regulatory	-134.940.955.228.396	-109.642.750.877.102	-0.409000223841307	-0.790041938880611	-178.527.190.838.212	0.000257866944462552
PIM1	Pim-1 oncogene	-137.061.846.760.627	-128.285.372.317.070	-0.6433855466221	-0.82122342919782	-149.331.741.638.088	0.00233478046048546
PIP3-E	Phosphoinositide-binding protein PIP3	-0.96804628621114	-0.535843788379204	0.191375270459397	-0.176425337832707	-0.733098516062506	0.000109188235025910
PIP5K2C	Phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase	0.795651241358662	0.694608078010105	0.315817281790348	0.439368358582816	0.750356513704287	0.000237354047095547
PITPNC1	Phosphatidylinositol transfer protein	-0.747520089516134	-0.725597328877145	-0.242075718624799	-0.423013275151062	-146.942.068.667.279	0.00304373756840088
PIWIL1	Piwi-like 1 (Drosophila)	120.634.890.240.323	118.498.233.962.248	0.62885881620561	0.903739619073221	187.948.425.414.768	2.42E+08
PKP3	Plakophilin 3	0.998146351597404	0.64617885525557	0.182508733793193	0.0298198037781222	0.834148188590926	5.29E+09
PLA2G1B	Phospholipase A2, group IB (pancreatic)	0.990416206780765	121.268.489.957.614	0.649762031888425	0.626981582809939	143.703.727.437.709	0.00082652605104735
PLA2G2A	Phospholipase A2, group IIA (platelet)	0.175127484695756	-0.0272831773926315	-0.103492785707674	-0.158112099181776	0.408910533788722	0.000322384452539555
PLAG1	Pleiomorphic adenoma gene 1	0.238535878166520	0.254571889328447	0.251763199590825	0.214786772974315	-0.68391974244947	0.0021043541001693
PLCB1	Phospholipase C, beta 1 (phosphoinositide)	-0.105812646702396	-0.253886150796130	-0.603956309867584	-0.53177943421001	-0.248504053328603	0.000510022111367759
PLCB2	Phospholipase C, beta 2	-0.48466281268253	-0.737278144048012	-0.625907014684738	-0.567597445858246	-124.275.379.426.016	0.000235523193449509
PLCE1	Phospholipase C, epsilon 1	0.618893390025758	0.552124532263316	0.109895766103378	0.112248470063093	103.882.718.130.784	2.71E+08
PLCH1	Phospholipase C, eta 1	0.431656595371407	0.797120935610589	0.0906399365274821	0.406661570288947	0.827470030414879	0.000687186495716872
PLCL2	Phospholipase C-like 2	-122.214.415.404.171	-0.954409314444267	-0.790823655762284	-115.863.761.476.255	-202.427.005.259.976	1.44E+07
PLD2	Phospholipase D2	-0.281165035641347	-0.426571094397858	0.0951013349189083	0.20919984006945	-0.129835541519811	0.000323591795564014
PLEKHB1	Pleckstrin homology domain containing 1	0.769806636414884	151.241.529.425.638	0.826583972493204	172.773.770.665.967	157.746.390.260.679	0.00473712965001301
PLEKHO1	Pleckstrin homology domain containing 1	0.0121669651167278	0.470632972001854	-0.181222648571013	0.0981467522107196	0.200128777272583	0.00482221987702385
PLK4	Polo-like kinase 4 (Drosophila)	0.584675364540984	0.686610683833569	0.269607184535797	0.267978401784887	0.545476845668375	0.00583248931920138
PLOD1	Procollagen-lysine 1, 2-oxoglutarate-dependent demethylase	0.810773617589525	0.777713245903191	0.385405582048523	0.288966581406728	0.790555109691663	0.000289493936839483
PLRG1	Pleiotropic regulator 1 (PRL1 homolog)	-0.843380788588701	-122.348.886.386.532	-0.850900997778014	-0.618987705943943	-111.514.344.557.888	0.00326072663403258
PLS3	Plastin 3 (T isoform)	143.892.502.656.806	136.164.380.740.433	0.482997733270260	0.541173104674761	0.850118816187608	0.000820205420538504
PLS3	Plastin 3 (T isoform)	157.318.460.831.896	165.551.822.124.242	143.802.668.280.164	146.140.525.519.644	210.631.552.146.216	0.00104036881607645
PLSCR1	Phospholipid scramblase 1	-0.391464683344224	-0.265299817038257	0.00595483753544849	0.126752966226814	-0.114733836190294	0.00124069963064278
PLSCR4	Phospholipid scramblase 4	141.988.641.594.136	191.663.391.282.714	0.839350235045534	0.83128053748914	175.690.523.545.652	0.000251348825112594
PLVAP	Plasmalemma vesicle associated protein	0.0051815118474569	-0.250562712743652	-0.840181989133478	-0.612219131317513	0.232690445146495	5.10E+08
PMAIP1	Phosphatase and inositol 3-OH kinase domain containing 1	-0.543198500576406	-0.686678684326858	-0.874286564172958	-128.553.829.991.138	-160.117.425.123.707	5.30E+09
PMM1	Phosphomannomutase 1	0.787001473791324	0.939733826790142	0.470656330541927	0.633016520088593	0.928485278183245	0.00409642044733711
PMP22	Peripheral myelin protein 22	168.661.868.521.788	173.023.445.698.647	127.890.360.880.329	136.946.585.041.727	249.126.497.407.152	1.20E+06
PMPCA	Peptidase (mitochondrial processing)	-0.58550468999749	-0.187853578109879	-116.288.326.526.419	-0.496043878465342	-0.89761801208626	0.00131980040055649
PNLIP	Pancreatic lipase	0.556897472500625	0.508856498367208	0.0705353010765167	0.138068941918541	0.888102602989112	1.83E+09
PODXL	Podocalyxin-like	209.636.704.127.156	194.503.470.196.381	169.985.310.089.227	179.607.530.031.881	250.989.659.281.721	0.003227928762102
POLD4	Polymerase (DNA-directed), delta 4	-0.217730426760937	-0.394693879897089	-0.818646535601327	-0.582166046499919	-0.510776573029354	0.00161199022800791
POMT1	Protein-O-mannosyltransferase 1	0.345383120031771	0.251325304490257	-0.0252962878325481	0.0650421507505157	0.415180279490844	0.00146992974723694
PON2	Paraoxonase 2	0.819029128843107	0.809593123194787	0.334244567753438	0.213698661935826	0.924772635159453	8.67E+09
POP7	Processing of precursor 7, ribonucleoprotein	0.410076217552697	0.261619450858319	0.0267013634347098	0.0262309908127384	0.377039604365663	0.00342046751120859
POPCD3	Popeye domain containing 3	0.296289953765914	0.479632311872779	0.150502924465195	0.179493017314511	0.813039367105896	0.000385292086954281
POR	P450 (cytochrome) oxidoreductase	0.214710018726106	0.200734174657668	-0.0645031354894995	0.211501041707631	0.00384419266210477	0.000384419266210477
POU2F2	POU domain, class 2, transcription factor	0.0455419003348896	0.273306199041990	0.0355204042995128	-0.180561082444387	-0.951570607579601	0.000305541544707411
PPAP2C	Phosphatidic acid phosphatase type 2C	0.219690777527148	0.176232412857385	-0.458284280186087	-0.164704998911700	0.261684905801073	0.00044247901893479
PPIE	Peptidylprolyl isomerase E (cyclophilin)	-0.0730754707057018	-0.212100679690976	-0.765150484370964	-0.598305497893059	-0.141585310893279	0.000234620291617690
PPIL2	Peptidylprolyl isomerase (cyclophilin)	-0.160089194606172	-0.228442466639418	-0.7031638993776	-0.516368067355157	-0.291305438568851	0.00199982287113503

PPM1D	Protein phosphatase 1D magnesium	-0.438522416895080	-0.0692290283870346	0.118561903678295	0.342268558055578	0.260927759123326	0.000106582198532326
PPP1R2P9	Protein phosphatase 1, regulatory (i	231.527.021.688.273	219.933.373.130.434	178.690.393.109.624	176.426.876.763.337	299.561.860.850.451	0.00146350711379880
PPP2CB	Protein phosphatase 2 (formerly 2A)	170.148.672.673.722	174.213.268.759.915	162.013.518.796.164	174.195.322.123.888	213.676.845.140.855	0.00218431861534091
PPY	Pancreatic polypeptide	-0.426144391087497	-0.404474859706788	-0.544115861580417	-0.422586414768825	-101.738.322.400.332	0.00398255198639541
PRCP	Prolylcarboxypeptidase (angiotensin	0.729684559547749	0.587486370713373	0.393667853883302	0.47379207217064	0.844468448546937	0.00333159483277368
PRDM10	PR domain containing 10	0.867355568357831	0.634222085205698	0.784213151348195	0.972080094239073	158.462.893.623.170	0.00162109940621888
PRDM14	PR domain containing 14	-0.482725395206531	0.234964666281518	0.328444379211123	-0.808699737882941	-0.815456059298063	0.00240155081673496
PRDM15	PR domain containing 15	-0.895405319627289	-0.912122097109169	-0.176331971872532	-0.156247196528993	-0.720827473066071	0.000263963834439621
PRELP	Proline/arginine-rich end leucine-rich	212.951.985.098.957	165.537.372.796.806	145.097.194.510.172	157.648.478.442.415	221.362.855.203.118	0.000206404443445172
PRIM1	Primase, polypeptide 1, 49kDa	-0.508548839206023	-0.593272687858883	-102.910.252.947.835	-0.334965193005350	-0.544705781144145	0.00188733302795235
PRKACG	Protein kinase, cAMP-dependent, ca	0.727472927023433	0.798285387594243	0.460823671380603	0.689186173106055	144.539.903.191.654	0.00170768565927372
PRKCH	Protein kinase C, eta	-178.797.397.428.317	-155.141.830.674.615	-120.631.235.186.182	-131.203.007.624.559	-198.952.452.395.501	6.57E+08
PRKCH	Protein kinase C, eta	-164.065.358.116.757	-176.738.060.667.507	-105.463.348.994.913	-122.156.421.977.144	-171.872.517.721.856	0.000175284174250198
PRKCH	Protein kinase C, eta	-147.689.801.865.050	-122.097.898.586.499	-0.936979699066669	-104.975.085.820.559	-185.439.409.651.478	0.00477171472568931
PRKCQ	Protein kinase C, theta	-0.958130428988486	-0.831770052379484	-0.195261140092220	-0.693378074992502	-152.098.928.972.833	0.000236743685359418
PRKDC	Protein kinase, DNA-activated, catal	-106.899.497.552.130	-101.127.572.495.381	-0.481145592875891	-0.584370993735423	-0.905693300066432	0.000141980664677505
PRM2	Protamine 2	422.070.415.029.622	40.774.740.984.936	353.710.638.716.325	416.610.610.961.301	344.041.518.991.825	0.00274097673742521
PRMT8	Protein arginine methyltransferase 8	106.522.166.356.758	0.579591900121678	0.482503651381762	0.67132763176944	124.337.265.505.543	0.000310002444633613
PRNP	Prion protein (p27-30) (Creutzfeldt-J	116.712.931.005.366	103.677.866.035.623	0.59671637201609	0.628506365412259	0.856463713358437	0.00317548363171008
PROC	Protein C (inactivator of coagulation	0.29602450161957	-0.143447385363145	-0.101353767107483	-0.190068290405538	-0.73803221417783	0.000205904897284978
PRODH	Proline dehydrogenase (oxidase) 1	0.986929644693514	0.935794411103966	0.784788432226576	0.658570462773333	138.683.817.753.990	0.00484220282109364
PROX1	Prospero-related homeobox 1	-0.0651622503361966	-0.152572009354193	0.153032059555495	0.313451024350518	0.0337546448635452	0.00528364511342152
PRPF31	PRP31 pre-mRNA processing factor	-0.34082697502594	-0.230639678406429	0.118778571032312	0.286428674321437	-0.079628134019517	0.00113677263136982
PRPH	Peripherin	0.524954470232573	0.602511921877215	0.536997335502066	0.417292041724357	155.740.988.730.428	2.20E+06
PRPSAP1	Phosphoribosyl pyrophosphate synt	-0.0362616591997451	0.154425224278433	0.72241928200767	0.374195352811387	0.395203611860368	3.59E+08
PRRG1	Proline rich Gla (G-carboxyglutamic	0.054546044091005	-0.222581075319897	-0.523565727834904	-0.584656811119809	-0.261084138482165	0.00168701356474392
PRSS1	Protease, serine, 1 (trypsin 1)	-22.711.968.215.195	-181.329.668.610.908	-137.460.380.611.818	-121.992.315.199.292	-229.597.625.327.366	4.54E+09
PRSS23	Protease, serine, 23	107.403.482.514.001	0.955943678578145	0.832393252698147	-0.356879433191647	0.827448810743527	0.000225097045687254
PSAP	Prosaposin (variant Gaucher diseas	133.433.738.134.983	159.205.377.805.165	0.751700824242436	106.891.106.604.736	0.951528349102922	0.00336780868900104
PSCD2	Pleckstrin homology, Sec7 and coile	0.953635076023667	0.794547779203879	0.432502619198975	0.424438597242162	0.779557392732664	0.000630576199688088
PSKH1	Protein serine kinase H1	-0.0725948440491806	0.338083674614582	0.433624039003503	0.435845539912863	0.28571524723083	0.00568295938650208
PSMB6	Proteasome (prosome, macropain)	0.727022234847473	0.713787808733292	0.588313864220383	0.298138628252348	0.612288230890868	0.00359306371861961
PSMD2	Proteasome (prosome, macropain)	-0.116759737565832	0.212980558096755	0.133274294660379	0.0736215420210087	-0.163642424113104	0.00501631746976677
PSME2	Proteasome (prosome, macropain)	-110.163.936.301.912	-131.856.525.825.894	-167.098.887.418.164	-143.265.421.532.366	-136.439.794.065.386	0.00174532566008996
PSPH	Phosphoserine phosphatase	0.696349114945224	0.792013572550812	0.251739150383755	0.933033301787701	0.815552085956755	7.31E+08
PSTPIP1	Proline-serine-threonine phosphatas	-155.189.349.367.376	-172.663.445.677.383	-167.730.446.587.432	-192.974.690.776.582	-255.642.137.347.846	0.00121996445596518
PTGER3	Prostaglandin E receptor 3 (subtype	0.474417856589811	0.441000444653113	0.296810240499417	0.517112593452267	0.882569783796588	0.00467601929253012
PTGER4	Prostaglandin E receptor 4 (subtype	-0.166085401855618	-0.162184468941225	-0.64605437722658	-0.584480894500542	-0.75298070388363	0.000372461196407416
PTP4A1	Protein tyrosine phosphatase type IV	-0.51359928226544	-0.212946089054618	-0.27447229022958	0.207108251820984	-0.476711405923435	0.00428517329355813
PTPLA	Protein tyrosine phosphatase-like (p	0.338032841187440	-0.121039930933208	-0.0334769228890004	0.0278257511665551	-0.934236260634433	0.000594158775334585
PTPRK	Protein tyrosine phosphatase, recep	119.180.142.498.721	123.002.046.390.038	111.677.691.531.458	113.456.719.525.887	193.157.564.704.423	0.00107066714718949
PVRL3	Poliovirus receptor-related 3	112.857.524.818.109	0.799521689335207	0.453789673304456	0.582460276719156	0.880017431461655	0.00372714122384098
PXK	PX domain containing serine/threon	0.205734233348113	0.585139483823572	0.125388483772478	0.625334215562801	0.76732638056445	0.00183960424008874
PXMP2	Peroxisomal membrane protein 2, 2	0.855838259851009	0.843643283463734	0.548069354193447	0.698155017838425	111.147.978.052.711	0.00142401843846119
PYGM	Phosphorylase, glycogen; muscle (N	0.864019206112242	0.262137417037353	0.329024901502455	0.0898858322540746	0.386829895333821	0.00278917652958424

QSCN6	Quiescin Q6	-0.675706081999314	-0.606814152605689	-123.421.883.424.382	-0.780117624675785	-0.898003273270255	0.00128661405142460
RAB1A	RAB1A, member RAS oncogene family	0.779886893256099	0.304128204124084	0.0549011430151042	0.206554821225617	0.347176611284207	0.00149007578835255
RAB23	RAB23, member RAS oncogene family	126.763.931.974.156	134.309.443.620.722	107.506.631.036.156	122.128.951.648.357	180.296.365.313.928	0.00053859155598925
RAB2B	RAB2B, member RAS oncogene family	0.341126119312636	0.440148861466537	0.464296981100553	0.482505603442524	0.784767182302793	0.00480762926354781
RAB38	RAB38, member RAS oncogene family	0.253428507159098	0.440678110589951	-0.0109170076674756	0.0208112082847807	0.426583296526899	0.00274093187464124
RAB3IL1	RAB3A interacting protein (rabin3)-like	217.551.738.509.057	181.491.044.759.429	151.103.578.906.867	171.492.151.866.892	23.321.668.333.438	0.000532007703656016
RAB40C	RAB40C, member RAS oncogene family	104.644.363.153.900	123.110.873.458.708	0.759108770591886	100.687.571.604.948	131.440.153.168.888	0.00154314614069589
RAB6A	RAB6A, member RAS oncogene family	0.808199681191694	0.85915280109921	0.332139710488363	0.501161520429373	105.175.826.283.797	0.000920808671014145
RABGEF1	RAB guanine nucleotide exchange factor	-0.211948248984617	-0.236993057747668	-0.77993673641542	-0.672058124848429	-0.427126878023488	0.00358440465488007
RABGGTB	Rab geranylgeranyltransferase, beta	-0.840587731009622	-0.985927753199688	-149.775.165.538.304	-123.834.627.110.409	-120.195.990.393.108	0.00275801039773695
RABL4	RAB, member of RAS oncogene family	0.836703453579009	0.650477916247442	0.469272968302952	0.593741434840698	101.648.019.761.480	0.000654700372130678
RAI14	Retinoic acid induced 14	0.171231429870184	0.0874084312767502	-0.00528449849918701	0.108153727798129	0.390300968308127	0.000776727852019777
RAPGEF6	Rap guanine nucleotide exchange factor	-133.738.229.638.719	-113.635.510.561.425	-0.214214680512108	-0.521840611236666	-134.012.709.150.695	4.65E+09
RAPGEFL1	Rap guanine nucleotide exchange factor	138.691.466.319.633	131.338.452.371.851	0.715750759840697	0.86430703360079	123.517.466.794.098	0.000212211837462888
RARB	Retinoic acid receptor, beta	0.102908691988245	0.225617673790343	-0.290948104040442	-0.00706242515849311	0.0746189720614991	0.00604472776088014
RASA3	RAS p21 protein activator 3	-199.186.598.303.508	-195.581.870.005.962	-0.866308035226844	-121.164.138.886.552	-190.300.848.669.549	0.00465183090316534
RASGRP1	RAS guanyl releasing protein 1 (calcium)	-239.585.052.823.558	-202.786.763.842.717	-198.877.658.757.216	-189.777.369.511.425	-277.613.826.054.886	0.00203676959965822
RASL10A	RAS-like, family 10, member A	0.427802023294167	0.391136048953872	0.441099304347804	0.803421356920684	116.018.898.598.228	0.00199282906318270
RASSF1	Ras association (RalGDS/AF-6) domain	-171.369.246.006.608	-133.900.639.143.303	-0.86869060667895	0.285509964130773	-113.984.448.561.546	4.65E+08
RBL2	Retinoblastoma-like 2 (p130)	-0.995210414186216	-129.953.677.460.598	-0.274670945578053	-0.363869898140185	-115.289.819.787.565	0.00602335831407527
RBM7	RNA binding motif protein 7	-0.153551614104000	-0.0992894253118036	-0.749395458829924	-0.632296681092124	-0.809206874237461	0.0058995623964992
RBMS2	RNA binding motif, single stranded	0.51505506913693	0.097453940780322	0.160857972095898	-0.165316769424099	0.0573130765078174	0.00137784110142596
RBP3	Retinol binding protein 3, interstitial	-0.0983768591527616	-0.101006919177340	0.32123504149288	0.130586872099241	0.233125636721133	0.0056917609011136
RBP4	Retinol binding protein 4, plasma	0.665163723401613	10.028.922.539.973	0.904363771479798	120.315.041.622.319	225.509.927.431.192	1.28E+05
RBPSUH	Recombining binding protein suppressor	0.255604547328852	-0.115990065043053	-0.443465769997111	-0.0703895188942331	0.0112932748542768	0.00135032613597551
RCC2	Regulator of chromosome condensation	-0.193726558217153	-0.070636679720389	-0.899366044995824	-0.665639093350988	-216.692.354.090.490	3.53E+06
REC8L1	REC8-like 1 (yeast)	-0.385459291164464	-0.56249301260327	-0.766057086845907	-0.90495846652226	-0.74399379353025	0.00485595280613673
RECQL	RecQ protein-like (DNA helicase Q1)	-159.618.304.516.818	-148.865.799.431.110	-130.510.870.375.143	-141.426.904.021.587	-216.819.521.835.868	0.000379696724815263
REEP1	Receptor accessory protein 1	0.983253510968135	0.706015837526545	0.334719097302325	0.540058306338234	122.946.976.068.231	0.00357091534565621
RELN	Reelin	0.507823975706995	129.691.203.997.842	-0.107428956186878	0.282620814676357	136.774.007.074.954	6.63E+09
REXO1	REX1, RNA exonuclease 1 homolog	0.894545532622672	0.865352017657797	0.58987430036219	0.600881400637627	0.888288191458814	0.00236668628514198
RGS1	Regulator of G-protein signalling 1	-184.374.391.861.365	-121.680.560.418.669	-232.046.736.405.286	-249.296.327.054.825	-273.005.547.756.247	0.00299333424653964
RGS3	Regulator of G-protein signalling 3	0.294185547735884	0.309957290021278	-0.00572120081384363	0.0724662394293735	0.743289385134601	4.98E+09
RGS5	Regulator of G-protein signalling 5	129.705.602.542.935	140.951.454.246.072	102.247.554.156.002	118.198.751.269.936	193.119.662.411.489	2.21E+09
RHBDF1	Rhomboid 5 homolog 1 (Drosophila)	117.684.810.872.513	138.901.871.489.277	112.022.956.679.666	11.372.505.879.434	174.284.565.623.237	0.00391066508387589
RHOU	Ras homolog gene family, member	102.308.871.928.173	0.744875807417261	0.650933786590191	0.409813492637806	105.410.781.691.773	0.00444559179009311
RIMS2	Regulating synaptic membrane exocytosis	-0.366843491213769	-0.121158500094587	0.104310322733451	0.149273436743731	0.274949911315018	0.00264723843881065
RIMS3	Regulating synaptic membrane exocytosis	147.887.161.924.682	143.298.014.277.801	104.282.538.544.764	117.492.341.044.502	179.950.437.962.480	3.99E+09
RIOK2	RIO kinase 2 (yeast)	-0.630322122527968	-0.58927792202098	-0.29638513351056	-0.0587590857835972	-0.436497421882628	0.00346115423436761
RIPK3	Receptor-interacting serine-threonine	-0.199700206585299	-0.448056383803832	-0.511541994113181	-0.368292495583705	-122.851.863.775.549	0.000421397215911485
RMND5B	Required for meiotic nuclear division	0.029326685651263	-0.543608422668156	-0.584788454713854	-0.584788454713854	-0.88770125968233	0.00227631568500989
RNASE1	Ribonuclease, RNase A family, 1 (pancreatic)	0.0252343693569035	-0.424318196724774	0.0704486569659713	0.300692407314975	-0.212529677459233	0.00293257576281871
RNF125	Ring finger protein 125	-130.051.655.510.706	-106.647.962.873.881	-0.77232584312527	-0.992995388737774	-1.344.254.641.262	0.00284025157089299
RNF13	Ring finger protein 13	-0.0420074457950464	-0.109888359708022	0.0272613352262520	-0.103374414620628	-0.542187230179006	0.00243369567076252
RNF141	Ring finger protein 141	11.040.221.640.725	107.391.900.552.228	0.663613220430742	101.227.026.869.892	141.806.827.901.645	0.000248415664852027

RNPEPL1	Arginyl aminopeptidase (aminopeptidase)	-108.852.424.868.965	-112.836.321.415.504	-171.189.610.976.754	-174.851.593.243.575	-146.756.356.119.773	0.00210769095295389
ROGDI	Rogdi homolog (Drosophila)	-0.248114756492934	-0.305906268274991	-0.734425148036948	-0.608576357537135	-0.186348156352973	0.00189244316869853
RORA	RAR-related orphan receptor A	-0.407672656079682	-0.396893354621522	-0.791270158917357	-0.579257013320221	-0.981587755157873	0.00591999807641937
RP11-529110.4	Deleted in a mouse model of primary microphthalmia	0.333502172699349	0.454391029468883	0.143547597536970	0.399223384188145	144.028.993.526.287	1,08E+08
RP4-691N24.1	KIAA0980 protein	0.554120149410216	0.39903304889554	0.169580698404162	0.00728562609510006	0.362349502547379	0.00176960820918660
RP6-213H19.1	Serine/threonine protein kinase MST1	-248.053.967.957.624	-214.335.826.166.655	-103.174.794.436.271	-144.049.735.804.253	-264.649.931.279.003	1,24E+09
RPH3A	Rabphilin 3A homolog (mouse)	0.00846929856426737	-0.0370949720747887	-0.212093645239593	-0.0741228311152686	0.211909682431777	0.00264150679162866
RPL10	Ribosomal protein L10	-127.389.845.338.238	-139.368.220.572.345	-183.132.537.225.543	-142.133.796.370.074	-151.833.230.996.640	0.0043915268851368
RPL12	Ribosomal protein L12	-106.866.703.071.812	-132.764.300.932.570	-167.694.381.532.066	-121.419.136.673.265	-0.960740900731807	0.000421498521644615
RPL17	Ribosomal protein L17	-146.454.879.568.179	-154.197.518.076.111	-183.233.948.127.496	-161.039.188.459.182	-182.109.829.922.324	0.0059058400782101
RPL23AP7	Ribosomal protein L23a pseudogene	-0.0199789562879015	-0.0757035518972746	-0.294007767486878	0.235868894921306	-0.550827673834829	0.00571172233299322
RPL24	Ribosomal protein L24	-0.57756393215328	-0.891216055590251	-136.580.852.839.181	-0.932304011314611	-0.751900416478784	0.000665365570165595
RPL35A	Ribosomal protein L35a	-0.613723504083806	-0.508635697172474	-0.896753716922722	-0.772164198241482	-103.717.781.895.844	0.00160207269802685
RPL36	Ribosomal protein L36	-0.742920500036183	-105.132.699.150.220	-130.264.056.898.440	-113.321.766.794.734	-0.911535088489082	0.00183726851564761
RPL39	Ribosomal protein L39	-112.742.314.775.982	-139.613.186.404.594	-170.486.437.422.148	-129.740.639.113.516	-104.942.091.289.459	0.00164037176413094
RPS18	Ribosomal protein S18	-0.905577514672739	-15.399.330.751.627	-160.421.980.009.214	-12.252.172.118.404	-110.223.295.602.432	0.0014872113046866
RPS19BP1	Ribosomal protein S19 binding protein	0.541468599788331	0.506762791545453	0.0570356098899911	0.287960271990958	0.428727995609809	0.00602725881370872
RPS21	Ribosomal protein S21	-0.984496208129152	-159.660.274.742.155	-172.110.557.003.149	-12.284.193.687.873	-121.658.392.554.212	0.0038984784902011
RPS24	Ribosomal protein S24	-163.272.810.371.039	-197.311.160.592.412	-205.980.896.382.773	-183.160.443.863.521	-166.449.065.435.423	0.00170308933650505
RPS6KA4	Ribosomal protein S6 kinase, 90kDa	-0.138372016878020	-0.00407801966455125	-0.540012201338488	-0.525047486055695	-0.248999900219875	0.00503944215915835
RPS6KB1	Ribosomal protein S6 kinase, 70kDa	-120.441.372.929.930	-121.866.077.430.332	-0.156395408352967	-0.852000354334654	-140.155.282.515.087	0.00249444608172463
RPS6KB1	Ribosomal protein S6 kinase, 70kDa	-0.783667068415025	-0.691294392426164	-0.228667416563127	-0.615334946107539	-117.977.226.737.878	0.00368480731905344
RPS7	Ribosomal protein S7	-149.106.699.497.217	-185.205.688.296.908	-198.603.132.063.932	-166.861.786.017.066	-169.497.011.021.379	0.00239425188944106
RRBP1	Ribosome binding protein 1 homolog	105.017.435.829.165	0.874867159182545	0.470526366431623	0.700848307149062	110.286.405.037.136	0.00248123145269037
RSBN1	Round spermatid basic protein 1	0.139584916194266	0.411591353712157	0.0188474315204268	-0.133741909628948	-0.160049842728408	0.00573826593590433
RSRC1	Arginine/serine-rich coiled-coil 1	-0.0883261549266992	-0.48967748511559	-0.82073225775413	-0.582080587959653	-0.69539616020084	0.00266364035584580
RTDR1	Rhabdoid tumor deletion region gene	0.503944751195586	0.636384176623135	0.239161528496064	0.654829908578027	101.772.716.453.649	0.000185469220983651
RTKN	Rhotekin	0.84420198664861	0.690503974756736	0.454577171463691	0.907031140064904	118.134.952.707.646	0.00541030944728254
RTN1	Reticulon 1	359.552.944.058.268	361.002.974.152.832	309.045.944.733.651	302.139.655.149.854	370.035.256.946.476	0.000338854958105001
RTN4	Reticulon 4	13.398.623.788.457	123.668.964.506.100	0.81139227586089	0.938296463844495	172.624.578.550.567	2,40E+09
RUFY2	RUN and FYVE domain containing 2	0.487272854966871	0.174779384394394	0.0112291640881781	-0.0369059082645605	0.0712097260748815	0.00324682391029149
RUNX1T1	Runt-related transcription factor 1; truncated	0.0448290545926343	-0.0371632008902242	-0.0141031405409485	-0.401953822409497	-0.371994996921835	0.00504526325965663
RUTBC1	RUN and TBC1 domain containing 1	0.133860001932891	0.491019498536361	100.279.174.430.384	0.631405122404587	0.0295366487308861	6,34E+07
RUVL1	RuvB-like 1 (E. coli)	0.126676264539648	0.132313662989227	0.527475855763836	0.445189189200799	0.195602624692687	0.00361744077126479
S100A1	S100 calcium binding protein A1	155.200.878.308.455	165.858.058.759.750	0.428357055438751	178.396.773.409.537	167.055.684.995.224	0.000218865945758344
S100A7	S100 calcium binding protein A7	0.0167622822473225	-0.00428416143838335	-0.295493848072741	-0.201258010908494	0.496224128984539	8,10E+08
SACM1L	SAC1 suppressor of actin mutations	-174.115.880.461.931	-145.708.573.672.010	-0.945326751974832	-108.161.888.713.823	-139.590.471.455.991	0.000191747900180014
SAMD4A	Sterile alpha motif domain containing 4	183.465.709.237.653	191.424.810.231.355	138.284.783.360.328	163.073.380.854.232	206.976.468.793.933	0.00421519910869506
SAMSN1	SAM domain, SH3 domain and nuclear localization signal	-167.524.917.875.963	-160.821.312.446.854	-107.421.708.626.359	-105.206.111.771.006	-192.954.471.659.214	0.00169965076879159
SAPS3	SAPS domain family, member 3	0.458173830955522	0.429197771457003	0.623055822763576	0.0979787274161493	-0.223418164697351	0.00407737892867005
SASH1	SAM and SH3 domain containing 1	100.486.235.248.097	0.818305732393431	-0.0915114938988078	0.327917062775767	126.807.740.306.706	2,10E+09
SCARB2	Scavenger receptor class B, member 2	0.849453088502167	0.37135964790393	0.327721616170502	0.224393404833559	0.386835494908898	0.00364143602617138
SCC-112	SCC-112 protein	-0.699933563845184	-0.766333704432925	-0.42697453575798	-0.562376796568822	-0.99075128652248	0.00514717029955344
SCG2	Secretogranin II (chromogranin C)	-0.350173745843885	-0.108391687537948	-0.447572861900455	-0.108032373791317	0.580628301826622	1,40E+09
SCRG1	Scrapie responsive protein 1	301.663.255.550.369	295.577.119.025.442	236.803.148.084.562	270.259.589.050.632	350.108.598.102.773	0.00188932437472634

SCRIB	Scribbled homolog (Drosophila)	-0.0987989809077097	0.0580042814868584	0.288018213768635	0.413107266993077	0.135863494706665	0.00498215375612952
SCRN1	Secernin 1	-0.153756293910931	0.144236577186677	0.267880918523505	0.380336282073817	0.457432207669114	0.000273599447610596
SCYL1BP1	SCY1-like 1 binding protein 1	-122.037.291.348.624	-0.991460062647066	-0.532525312856152	-0.399460995942441	-118.712.249.078.962	1.75E+08
SDCBP	Syndecan binding protein (syntenin)	-0.561186546476589	-0.32278670564791	-0.226800642624259	0.0240957094262097	-0.329807089749979	0.00534831197404368
SDF2L1	Stromal cell-derived factor 2-like 1	0.233402905349391	0.238420179127335	-0.246982345829573	-0.354329838632845	0.0286738043537315	0.000513240368500042
SEMA3G	Sema domain, immunoglobulin dom	165.972.614.096.173	151.915.942.888.289	122.278.043.903.763	0.872765536320499	164.935.012.086.398	0.000226173653577367
SEPP1	Selenoprotein P, plasma, 1	261.501.002.708.641	272.588.403.095.588	216.065.629.613.958	242.610.800.919.988	31.595.310.284.894	0.000196270863804033
SEPT3	Septin 3	195.535.915.010.058	182.492.396.986.030	143.879.404.482.989	167.030.133.762.111	209.582.086.079.266	0.00494764386535787
SEPT6	Septin 6	-120.122.979.082.811	-135.545.073.337.307	-0.797607761779174	-0.838827281088204	-125.650.302.951.855	0.00330221344989307
SEPT8	Septin 8	193.457.036.868.718	193.746.813.166.780	114.669.679.484.930	162.221.886.644.106	214.805.609.019.993	0.00139643335495607
SEPT9	Septin 9	-0.796445824272801	-0.77216178814086	-0.300577788500497	-0.585537824625935	-0.934503016218044	0.00168303081681623
SERPINA3	Serpin peptidase inhibitor, clade A (0.66807801260074	0.899428704889854	0.585653756282664	0.82818056990042	152.071.951.600.967	2.66E+08
SERPINA5	Serpin peptidase inhibitor, clade A (234.803.658.636.648	225.264.352.095.970	155.143.332.247.000	171.199.445.104.647	313.882.726.605.346	5.06E+01
SERPINI1	Serpin peptidase inhibitor, clade I (n	171.089.393.150.531	160.465.731.186.391	111.751.168.163.012	122.851.788.101.731	189.622.403.690.549	1.04E+09
SETD4	SET domain containing 4	0.834643364409023	0.796331510053405	0.285387275805191	0.197682161848314	0.652893459007563	6.23E+08
SETD7	SET domain containing (lysine meth	123.461.466.041.584	0.801324009633242	0.501140020586287	0.430253491746191	0.166424541845474	5.66E+09
SETX	Senataxin	-0.519829483351199	-0.301696135230680	-0.234517137964354	-0.23865450767676	-0.627244054581093	0.00266501783901314
SFT2D2	SFT2 domain containing 2	0.640159956850716	0.579616659872535	0.106710908472019	0.317791723745037	0.753090040416902	0.000218276501571241
SFTPC	Surfactant, pulmonary-associated pr	142.592.749.527.107	151.202.272.760.345	104.496.460.244.401	124.016.695.364.242	172.356.494.021.628	0.000957273279077737
SGCG	Sarcoglycan, gamma (35kDa dystro	0.786749690225665	117.535.953.384.033	0.428841696694062	0.679807619805814	121.725.207.312.482	0.00172295312021261
SGK3	Serum/glucocorticoid regulated kina	-0.385016777896288	-0.449422377921885	0.200174584446411	-0.441059896271568	-0.569174357885118	0.00442027711360322
SH2B2	SH2B adaptor protein 2	-122.494.357.222.336	-0.623057107530526	-0.841688770228027	-0.445855281867717	-0.692034815994366	0.00477779786764106
SH3GL2	SH3-domain GRB2-like 2	167.013.896.766.346	18.827.460.967.164	180.986.774.468.714	205.031.298.728.938	260.690.226.958.994	0.00011567336066405
SH3GL3	SH3-domain GRB2-like 3	148.412.398.698.203	162.006.277.117.808	104.103.254.992.287	109.668.896.503.966	198.186.474.452.151	0.000102220276912495
SH3KBP1	SH3-domain kinase binding protein	-0.551173581373486	-0.457708690014813	-0.32629172037386	-0.367426150290408	-130.838.452.781.011	7.46E+07
SHPRH	SNF2 histone linker PHD RING heli	0.56001680312674	0.397133436790599	0.0731278046808393	-0.113937443167415	0.0536748001278317	0.000414465571317206
SHROOM2	Shroom family member 2	0.882972872981784	0.798369589130553	0.34902489444476	0.413210846082824	118.593.448.839.928	0.00052129208648996
SIDT1	SID1 transmembrane family, memb	-164.515.197.638.097	-108.622.591.194.257	-0.819091454718224	-0.648240250301298	-124.968.086.370.160	0.00061628250840247
SIRT3	Sirtuin (silent mating type informati	-0.0518081825325278	0.281495202472514	0.355829569487052	0.554938135319947	0.459239975283819	0.000404101316293505
SIT1	Signaling threshold regulating transr	-115.741.791.704.561	-121.049.306.893.182	-0.882058423864051	-0.977255717258487	-187.353.739.391.831	0.00243149226780376
SKIV2L2	Superkiller viralicidic activity 2-like 2	-0.83244443113722	-0.651760326125678	-0.328663595509425	-0.0724418954129377	-0.72221683956225	0.000168998606265696
SLA	Src-like-adaptor	-105.192.222.381.326	-0.790659788929877	-0.245214292366714	-0.549553279529392	-141.167.686.756.177	0.00253220041636697
SLC12A5	Solute carrier family 12, (potassium-	156.804.442.122.493	159.950.317.143.593	127.405.615.230.824	145.247.605.053.803	239.725.097.590.131	4.95E+06
SLC14A1	Solute carrier family 14 (urea transp	-0.238333956834373	-0.292190781457817	0.230534001126476	0.0206500289209857	-0.454634667808313	0.00133117759009563
SLC16A2	Solute carrier family 16, member 2 (103.271.040.968.181	134.436.123.101.762	105.473.454.337.271	0.934121349375681	177.316.616.937.296	3.46E+09
SLC16A7	Solute carrier family 16, member 7 (-106.781.229.706.386	-112.102.831.655.157	-0.957343907866354	-0.353946624876363	-131.232.858.725.485	0.00184149340627861
SLC17A3	Solute carrier family 17 (sodium pho	106.320.693.800.722	136.059.521.884.193	133.786.433.856.725	124.227.837.814.852	177.192.408.366.784	0.00601622920926316
SLC17A7	Solute carrier family 17 (sodium-dep	222.432.479.973.517	327.158.855.554.493	185.218.730.630.558	298.085.600.173.755	344.607.976.650.061	0.00181342605741752
SLC22A6	Solute carrier family 22 (organic anio	279.687.515.953.418	280.263.520.405.370	233.292.532.288.606	267.150.166.912.122	317.375.767.439.658	0.00265623377617578
SLC25A6	Solute carrier family 25 (mitochondr	-0.458125435617192	-0.512399715700927	-100.955.004.201.303	-0.68970956385451	-0.544389216322747	0.00201095805896789
SLC27A2	Solute carrier family 27 (fatty acid tr	0.196682020452309	0.437828875877581	0.3662864798723	0.425634701990723	0.779257520267244	0.00057619748605404
SLC27A4	Solute carrier family 27 (fatty acid tr	0.114738674175939	0.128294239036379	-0.379240451773998	-0.384602508729821	0.404578737557872	1.30E+09
SLC2A4	Solute carrier family 2 (facilitated glu	-0.104522449626663	-0.301407109877866	-0.689722393577489	-0.443078267603567	-0.458692210961203	0.00172137391757709
SLC34A2	Solute carrier family 34 (sodium pho	123.578.784.746.905	125.004.182.533.488	0.893451656539756	0.87196402976928	139.568.515.922.742	0.00134907107555732
SLC35D1	Solute carrier family 35 (UDP-glucur	-0.361323581674783	-0.223905088630896	-0.050880966431018	0.191212141141181	-0.153513904945554	0.00102076626302966

SLC39A8	Solute carrier family 39 (zinc transp	0.297532611543055	0.132788472744524	-0.215073134623580	0.00236066698549954	0.123533996263116	0.00423755538635837
SLC3A1	Solute carrier family 3 (cystine, diba	104.781.224.088.990	135.079.736.250.525	0.841752527371553	0.957075521454959	166.879.236.449.509	0.00125542429137140
SLC43A2	Solute carrier family 43, member 2	0.355569519165991	-0.316730455596197	-0.0739195576350244	-0.257017138134332	-0.820785315064861	0.000190106956450171
SLC4A3	Solute carrier family 4, anion exchar	169.875.845.265.810	207.987.544.491.946	133.974.314.918.426	17.057.184.673.338	215.161.015.067.923	0.000769569640696552
SLC6A12	Solute carrier family 6 (neurotransm	0.821974854897122	0.736092815141288	0.546553798024322	0.997913305163922	136.319.573.664.563	0.000168384655022143
SLC6A17	Solute carrier family 6, member 17	0.66229896661774	0.67475086227057	0.443747709526176	0.739305617616403	111.024.817.288.072	0.00274929755059291
SLC6A2	Solute carrier family 6 (neurotransm	-163.402.033.435.155	-104.271.734.223.140	-0.570822863322761	-0.689870194235143	-124.968.521.171.428	0.000387720087877225
SLC7A8	Solute carrier family 7 (cationic amir	0.806560787393707	0.708361293478741	0.472355397621093	0.703260767271602	125.283.586.568.536	0.00219906069638875
SLC8A1	Solute carrier family 8 (sodium/calci	113.798.557.185.115	137.677.165.387.445	0.59860436383746	0.863517230147194	142.213.292.758.060	0.0017367469597403
SLC9A3R2	Solute carrier family 9 (sodium/hydr	20.402.210.807.333	211.588.465.126.983	162.376.907.732.681	191.836.004.041.063	250.735.733.844.678	0.00123542522964797
SLC9A3R2	Solute carrier family 9 (sodium/hydr	156.728.531.092.060	137.930.031.264.625	109.897.510.160.165	118.721.464.534.040	156.458.200.950.722	0.00507210805134328
SLCO2A1	Solute carrier organic anion transpo	193.359.339.966.407	172.478.243.802.327	110.770.532.799.570	123.723.165.604.807	207.123.824.245.372	1.92E+07
SLN	Sarcolipin	-0.178688428788933	0.0267084218637239	0.231883739643027	0.343754201824806	-0.00413648777954711	0.000173827453114851
SMAD2	SMAD family member 2	-0.455146325631317	-0.370903120834995	-0.156847212814881	0.249978420145171	-0.396372854485905	0.00114518737703024
SMAD9	SMAD family member 9	-0.483980572493117	-0.320401305914757	0.127232526797117	0.0147749463805129	-0.179247987796011	0.00138937129972679
SMC4	Structural maintenance of chromosc	0.751893249403816	0.667555720810892	0.992918524947112	110.298.594.102.952	122.679.362.433.830	0.000127338312745311
SMCHD1	Structural maintenance of chromosc	-0.978923842889627	-0.746647915911068	-0.808450854476928	-0.938697557911358	-144.579.615.273.724	0.000655728977417423
SMG6	Smg-6 homolog, nonsense mediate	-0.180972300079454	-0.268650224161396	-0.658563474219886	-0.415179078867275	-0.390112277138671	0.00579156244559943
SMO	Smoothened homolog (Drosophila)	119.902.162.209.175	130.351.160.825.564	122.057.008.865.187	126.619.699.988.907	188.952.533.304.016	0.00456501515391606
SMPD2	Sphingomyelin phosphodiesterase 2	102.737.052.233.415	0.934923004514445	0.650799322002521	0.754956162999935	105.959.110.660.498	0.00114124029030672
SMYD2	SET and MYND domain containing 2	-160.270.288.821.542	-137.912.479.301.375	-0.92160584106313	-0.491303085974188	-107.568.949.373.962	0.00370639019551256
SNAG1	Sorting nexin associated golgi protei	-0.798014589448076	-0.312669235472741	0.164160134943064	0.201467182265464	-0.43592691214658	0.00205885123618267
SNAP91	Synaptosomal-associated protein, 9	132.109.348.149.276	148.475.446.392.870	105.990.182.549.955	0.971327988276687	202.914.328.408.031	3.03E+06
SNTB2	Syntrophin, beta 2 (dystrophin-asso	0.484389807945253	0.323992605117619	0.0774204889655759	0.192116244572437	0.236622895402841	0.00335834249262429
SNX2	Sorting nexin 2	-0.917133125035836	-0.589731902306903	-0.159284826651480	-0.383804441260417	-0.669165293151186	0.000860252160292904
SNX22	Sorting nexin 22	-0.176234677899998	0.121346519767898	0.567410738455238	0.543343061190011	0.191856175467687	0.000280332248474401
SNX27	Sorting nexin family member 27	0.495090812143239	0.558975406114892	0.129470826435777	0.355176066854936	0.68499344551138	0.00416375133963258
SOCs7	Suppressor of cytokine signaling 7	154.433.199.394.088	0.6991597883563	0.260536329550098	100.987.483.978.139	140.467.969.728.177	0.000181951256783558
SON	SON DNA binding protein	-0.558640515534736	-0.759346494376638	-112.637.306.438.895	-0.841266957798562	-0.828556317145299	0.00543711351600404
SOS1	Son of sevenless homolog 1 (Droso	-0.52637352389428	-0.393726026037754	-0.456946777735195	-0.40848350845063	-0.886742417179667	0.00414615555144279
SOX1	SRY (sex determining region Y)-box	189.202.252.280.615	183.271.210.556.057	126.437.374.949.698	157.477.903.906.737	199.171.067.201.986	0.000795664054815287
SOX12	SRY (sex determining region Y)-box	0.745752420999502	0.92939618522095	0.740552105761515	109.612.192.399.870	127.760.686.378.742	0.00464646725278463
SOX17	SRY (sex determining region Y)-box	0.851684615611821	0.632473712408464	0.313504367650232	0.336346459126046	0.944114701471874	0.00276905603977303
SOX4	SRY (sex determining region Y)-box	133.874.343.190.471	142.379.297.439.860	122.245.464.425.797	163.963.850.899.063	202.723.587.702.241	0.00054006100037844
SOX5	SRY (sex determining region Y)-box	108.290.525.136.767	121.457.811.618.646	0.74504262104828	111.287.911.059.540	193.088.292.282.108	6.98E+08
SP1	Sp1 transcription factor	110.317.065.821.939	0.846105461098702	0.512007669660317	0.751589425745311	0.990983973568007	0.00343928987577721
SP100	SP100 nuclear antigen	-125.496.171.747.624	-154.406.029.377.948	-164.022.767.635.671	-157.952.070.353.180	-192.113.225.240.183	0.000553895744885038
SPA17	Sperm autoantigenic protein 17	235.164.440.600.770	22.211.847.329.788	179.490.328.774.036	176.433.293.028.258	284.254.546.118.876	1.64E+09
SPARCL1	SPARC-like 1 (mast9, hevini)	249.513.654.737.744	268.655.872.847.574	200.255.840.424.591	216.400.914.339.313	273.394.364.786.791	0.00534879509435901
SPATA7	Spermatogenesis associated 7	101.926.587.054.478	0.999880711757792	0.348349112250777	0.533097565913354	0.91223275455845	0.0022281041566935
SPATS2	Spermatogenesis associated, serine	0.995161884421883	100.096.308.523.107	0.494019344814491	0.599557604755238	109.119.557.065.300	0.000139421577456971
SPG21	Spastic paraplegia 21, maspardin (a	0.413915677334998	0.204960230508090	-0.055825406292396	0.0230927833256724	0.134684390989945	0.00558144518344603
SPG3A	Spastic paraplegia 3A (autosomal d	0.87009835772019	0.48322892028435	0.223163534317528	0.154944553992594	0.438972029417362	0.000286307488534814
SPINK5	Serine peptidase inhibitor, Kazal typ	-0.561575389019872	0.160535922651172	0.223657763701792	0.385136436080604	0.397490452140098	0.0030220606628768
SPINT1	Serine peptidase inhibitor, Kunitz tyr	0.915909409487169	0.79943606487668	0.595485903961504	0.810288757015558	12.585.782.885.025	0.000420648431124856

SPOCK1	Sparc/osteonectin, cwcv and kazal-li	252.050.889.676.416	265.181.914.185.464	229.450.608.091.686	242.075.225.388.155	304.033.230.144.994	0.00139138595363962
SPP1	Secreted phosphoprotein 1 (osteop	230.489.689.793.224	193.207.596.050.483	148.252.966.170.798	199.039.109.000.937	242.715.312.700.395	0.00120861638360267
SPRR1B	Small proline-rich protein 1B (cornifi	0.95015096684276	114.815.236.754.379	0.569801961815911	0.723661175761358	116.710.195.407.438	0.0027914491351019
SPRY3	Sprouty homolog 3 (Drosophila)	0.205617878612532	0.394855114847102	0.478659914337372	0.857415267152079	0.87446467668073	0.000493928956079802
SPTLC2	Serine palmitoyltransferase, long ch	-0.731031711612808	-0.298100247809312	-0.183802957283486	-0.265124738157188	-0.456677917580662	0.000815348967182615
SQLE	Squalene epoxidase	124.963.850.089.016	127.780.946.139.193	100.787.075.996.614	108.485.712.679.384	160.871.653.333.972	0.0039508415064144
SRD5A1	Steroid-5-alpha-reductase, alpha po	211.884.035.775.996	206.572.286.384.936	158.688.064.391.202	144.567.623.921.061	209.902.673.015.407	0.00179311197173855
SRP14	Signal recognition particle 14kDa (h	0.156834236078160	-0.150404667619408	-0.320385687960424	-0.226861442055634	-0.227015295648524	9.49E+07
SRPX	Sushi-repeat-containing protein, X-li	127.384.371.086.843	131.938.608.944.386	113.837.695.756.071	121.751.405.358.560	201.144.336.588.275	0.000233277511739146
SSR4	Signal sequence receptor, delta (tra	-0.397527625258306	-0.0919201482615223	0.053990505991468	-0.0728224992086539	-0.234439657058186	0.00368846632695402
ST8SIA3	ST8 alpha-N-acetyl-neuraminide alp	0.367468000586945	-0.00118633620835850	-0.0329587534660324	-0.389870909221153	-0.564659112835374	8.33E+09
STARD7	START domain containing 7	0.0793901991228538	-0.210629594134089	-0.467501682343819	-0.46300565678479	-0.201047357231151	0.000948679665352365
STAT1	Signal transducer and activator of tr	-0.831229773644445	-0.968651048202776	-0.0998285689650262	-0.139997479775964	-0.88259021614411	0.000223577967288703
STAT4	Signal transducer and activator of tr	-122.101.627.166.882	-138.944.910.102.627	-147.143.411.146.237	-158.381.859.548.932	-202.339.075.404.114	0.00236782147442291
STEAP2	Six transmembrane epithelial antige	0.603098442953748	0.493420908067334	0.074234485983508	0.238516954861058	0.907989963916355	0.000176018861817101
STK10	Serine/threonine kinase 10	-102.731.995.351.668	-111.401.785.170.006	-0.668472870547075	-0.559482036525282	-114.667.290.793.775	0.000971057502925393
STMN1	Stathmin 1/oncoprotein 18	103.785.386.571.959	122.557.192.716.972	100.754.365.215.955	106.058.244.779.711	160.448.743.705.877	0.0047092811744293
SUFU	Suppressor of fused homolog (Dros	-0.740055380877268	-0.506461997949735	-0.254235493521316	-0.369649469159903	-0.211667601515659	0.0054517932104613
SULT1A4	Sulfotransferase family, cytosolic, 1/	-0.845615345771055	-0.77477270070976	-0.570498651186647	-0.801935357698058	-118.741.210.301.352	0.00546628794872068
SULT1C1	Sulfotransferase family, cytosolic, 1/	0.389460043857238	0.0868686248962877	-0.442795528306322	-0.213683305833231	0.527950396157809	2.83E+07
SV2B	Synaptic vesicle glycoprotein 2B	160.840.434.619.279	136.318.365.673.789	101.397.147.993.405	118.734.627.710.227	189.976.458.035.391	3.76E+09
SVIL	Supervillin	0.920119058270886	0.910165103250123	0.146111695511632	0.734099276191854	0.765950405732299	0.000328953147990207
SVOP	SV2 related protein homolog (rat)	0.512506087440671	0.526382815370604	0.0431928896064648	0.303824881407893	0.982224554143266	4.88E+09
SYN1	Synapsin I	29.004.835.842.014	262.801.728.531.158	229.947.939.037.888	244.367.850.418.043	287.711.272.627.066	0.00193275192053711
SYNGR3	Synaptogyrin 3	-0.214151463011744	-0.513584742719656	-0.325805545901780	-0.426246235637383	-0.951131628394452	0.00471179194905213
SYNJ2BP	Synaptojanin 2 binding protein	-0.0103471498276414	0.194750028153966	0.393338702751705	0.667673319309667	0.396578871871324	0.00450666299085838
SYPL1	Synaptophysin-like 1	129.215.128.807.341	113.387.936.799.877	100.641.041.796.946	0.981654131644903	167.370.030.559.958	0.00392268617986423
SYT1	Synaptotagmin I	246.227.710.140.417	265.719.948.332.969	204.958.997.737.295	214.911.159.660.004	29.948.929.031.853	0.000202653339112014
SYT17	Synaptotagmin XVII	0.510402013364243	0.92497881137812	0.789135198897384	0.946501823535312	127.887.751.584.738	0.00439349595009417
SYT7	Synaptotagmin VII	0.719637084470439	0.733584405673257	0.387574810730680	0.518108123508675	151.349.453.051.717	2.35E+08
SYTL5	Synaptotagmin-like 5	0.352891389573500	0.358758283791779	0.306204002090937	-0.0617479071704471	0.932341454263876	0.000616075926747404
TAF7L	TAF7-like RNA polymerase II, TATA	-0.456303442416702	-0.142274824595749	0.224636521312236	0.159593178760943	-0.0983013616849235	0.000512338594026007
TANC1	Tetratricopeptide repeat, ankyrin rep	125.234.638.230.642	148.915.913.425.810	0.919054103153183	134.677.945.838.126	189.656.465.862.881	0.00180857815322296
TARDBP	TAR DNA binding protein	0.434167486017506	0.073383973496568	-0.176623467114716	-0.183581099057727	-0.401029767004955	0.00171723198386816
TAS2R14	Taste receptor, type 2, member 14	-0.549992849447248	-0.36073051416433	-0.807421656154563	-0.508936181560663	-138.301.690.746.517	0.0010232104887053
TAS2R45	Taste receptor, type 2, member 45	-0.703372802685993	-0.627956020011613	-0.323776903656714	0.146813030132533	-0.709889945282957	0.00361716957216372
TAS2R5	Taste receptor, type 2, member 5	-0.605447687474832	-0.310411958798019	-0.0663198670433928	-0.0516245297048759	-0.457895452072347	0.00151720155026759
TBC1D12	TBC1 domain family, member 12	0.116511500960891	0.299122199526103	0.353582977515823	0.436617538430019	0.672258184758612	0.00402978542359734
TBC1D16	TBC1 domain family, member 16	0.414293677331016	0.507546699138148	0.786660954124446	0.833251432171315	100.361.182.178.293	0.00547715173628667
TBCC	Tubulin folding cofactor C	-0.465278621913860	-0.500246803077529	-0.949562336901803	-0.887639348263241	-0.758754623755147	0.000225972227312564
TBX1	T-box 1	0.672008531978971	0.170835097313328	-0.21786318845582	0.0206197103163464	0.00635253818097783	0.000308807672182276
TCEAL7	Transcription elongation factor A (Si	0.320497319362601	0.309232303383982	0.0396446766482858	0.219243012502375	0.812972276109245	0.00501362583018358
TCEB2	Transcription elongation factor B (Si	112.573.679.957.701	0.976475842536741	0.801147727764206	0.531757850312304	0.672695448209206	0.00110121561954527
TCF21	Transcription factor 21	192.914.038.074.536	179.361.103.232.331	131.614.096.201.652	167.266.030.433.998	258.397.274.772.855	9.56E+07
TCF7L2	Transcription factor 7-like 2 (T-cell s	137.003.716.620.158	0.77696674848986	0.497496482021519	0.425696974624072	0.510786874797712	0.000126768598710784

TEX2	Testis expressed sequence 2	0.381296457906549	0.357195231932404	-0.0224489058836464	0.170229483649946	0.54599157277259	0.00489543951366448
TFF1	Trefoil factor 1 (breast cancer, estro	0.0156923935072997	0.382782999725807	0.275457874860193	0.241853761005157	0.60071888152253	0.00499172111667388
TGM2	Transglutaminase 2 (C polypeptide,	-0.346237681740687	0.0592660895976843	0.241421339416622	0.763849011890868	0.650132249011365	3.83E+09
TGM4	Transglutaminase 4 (prostate)	-0.465881272677173	0.100464516603037	0.265672145189749	0.358848433178737	0.00788255598752402	5.16E+09
TGM7	Transglutaminase 7	0.430698277733153	0.459029047768033	-0.0561496125013373	-0.0515889613369096	0.548252497811608	0.00329916476312243
THAP7	THAP domain containing 7	0.0984197802998483	-0.079802225635423	-0.567251204994593	-0.526184249745484	-0.267803365792189	3.20E+09
THBS1	Thrombospondin 1	158.085.533.380.013	193.163.892.503.724	13.004.280.585.102	172.700.472.628.562	224.551.610.282.394	0.000420842847534529
THBS2	Thrombospondin 2	0.564540259294351	0.687688746822806	0.83707926975622	104.353.332.446.176	141.425.619.530.175	0.000340598644263676
THEM4	Thioesterase superfamily member 4	-0.952425438802498	-0.921348927504957	-0.456834753706288	0.002621068582058	-0.934902368651888	0.00399998404493775
THSD7A	Thrombospondin, type I, domain con	0.173841211670403	0.0467997608939119	-0.358152503369904	-0.519389105710104	-0.0125227534173413	0.00226946278200145
THY1	Thy-1 cell surface antigen	151.451.905.931.151	155.229.733.470.335	130.440.852.821.892	160.502.951.712.540	250.311.169.135.830	4.57E+08
TIMM17B	Translocase of inner mitochondrial m	0.179631276306385	-0.119678183224109	-0.259233697932584	-0.11792329355222	0.135071234968233	0.00241901531400984
TIMP1	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	0.745967658423898	0.723830722760813	0.53325024961778	-0.165519608637776	0.184139831253768	0.00148049485988715
TJP1	Tight junction protein 1 (zona occlud	0.599620143938157	0.798554305400603	0.392087486022038	0.76972505724241	103.257.244.836.558	0.00574445422299081
TJP2	Tight junction protein 2 (zona occlud	0.770636916955335	0.699426212352047	0.373628699421805	0.817104177779713	107.914.047.528.616	0.000293905579398148
TK2	Thymidine kinase 2, mitochondrial	103.610.174.531.623	117.502.248.346.376	0.377359705010321	0.564387535782470	101.821.760.458.283	0.00230519065560044
TLR1	Toll-like receptor 1	-0.532522309324938	-0.604718728348786	-0.206415366297298	-0.0519030373241059	-127.388.808.498.078	0.000184277534190680
TLR9	Toll-like receptor 9	-0.461218913255292	-0.315317150947464	0.00401473958737249	-0.234994257004886	-0.49188920692165	0.000855212402381498
TM7SF2	Transmembrane 7 superfamily mem	0.377767592998478	0.640194893250469	0.949267879063669	108.980.184.059.864	109.675.945.842.458	0.00441596543248653
TMBIM4	Transmembrane BAX inhibitor motif	0.471912891011993	0.235403315584988	-0.0425348658343453	0.22532896072114	0.265592951401640	0.00434064542546276
TMED2	Transmembrane emp24 domain traf	0.363523246206081	0.0680529508994074	-0.0479374003117679	-0.144952827833300	-0.0083276134986188	0.00152538269315997
TMEFF2	Transmembrane protein with EGF-li	0.932540868309978	0.739841732701609	0.39244962058712	0.531817535431769	0.793368176674751	0.000963804490958673
TMEM123	Transmembrane protein 123	-0.574898885435677	-0.492581461694485	-0.98796269505288	-0.854973330045337	-13.933.227.195.372	1.09E+09
TMEM14A	Transmembrane protein 14A	131.676.721.305.358	124.098.019.144.612	0.936263024138088	0.877644749177833	119.918.399.283.665	0.00449411959464404
TMEM159	Transmembrane protein 159	0.687852995815268	0.704229818165062	0.203981907133885	0.537980038811343	0.546689849671749	0.00315678618957839
TMEM16A	Transmembrane protein 16A	0.368364744160113	0.404511502548450	0.186296693684091	0.266282061481872	115.449.026.785.735	3.94E+09
TMEM16B	Transmembrane protein 16B	0.369232201147001	0.620909254237701	0.127774120663582	0.319234834629527	0.978931870942276	2.01E+09
TMEM18	Transmembrane protein 18	0.298335345871221	0.169981920317392	-0.377684844422449	0.0475777744614575	0.229528143570749	0.00455293978195919
TMEM37	Transmembrane protein 37	173.400.278.257.872	179.742.852.237.371	120.622.562.833.277	141.672.999.247.729	22.819.243.650.096	0.000151860486313519
TMEM40	Transmembrane protein 40	-0.135046524016685	0.103261671482047	0.076595510065252	-0.0553784772473667	-0.757812578254872	0.000175781310365141
TMEM5	Transmembrane protein 5	0.486669194382719	0.208879962504774	-0.0594795949493818	-0.177839349900355	0.146534267821802	0.00058260106231198
TMEM51	Transmembrane protein 51	0.967763195954167	109.613.439.706.922	0.776708534228545	0.820784186323908	162.857.891.209.767	0.000102140015341118
TMEM57	Transmembrane protein 57	0.444848190174949	0.313852086312021	0.110773663196864	-0.0469034306315604	0.146658782755015	0.00146599973774034
TMEM63B	Transmembrane protein 63B	0.156260203068659	0.184974096838086	-0.0708421439429084	-0.024549797047475	0.39872817066103	0.00173865098154751
TMEM98	Transmembrane protein 98	270.781.891.751.814	255.034.365.256.493	231.293.358.546.039	237.045.192.669.469	310.208.870.206.899	0.00518184863839487
TMOD2	Tropomodulin 2 (neuronal)	0.900045036007092	0.656853201932331	0.418221228985204	0.214272255448616	0.427416075432385	0.00371679626965952
TNFAIP2	Tumor necrosis factor, alpha-induce	0.703666007199373	0.834498480276834	0.00308418636417472	0.0410041681026644	0.220722172908171	0.000623868678949787
TNFAIP3	Tumor necrosis factor, alpha-induce	-0.473573906911512	-141.730.667.380.615	-292.164.686.986.158	-289.491.435.682.469	-301.893.387.552.351	3.57E+08
TNFAIP8	Tumor necrosis factor, alpha-induce	-117.757.752.652.332	-111.143.375.698.754	-0.888741966692225	-0.900418732731007	-172.447.801.188.617	0.000534638985970899
TNFAIP8L2	Tumor necrosis factor, alpha-induce	-0.889162848346054	-0.569305168259415	-0.443834378640465	-0.49111950699954	-166.472.864.445.646	0.00587384692915307
TNFRSF25	Tumor necrosis factor receptor supe	-0.400953573894317	-0.202861998802507	0.0706953076894983	-0.108666187312318	-0.394401711246411	0.00261419630575356
TNFSF8	Tumor necrosis factor (ligand) super	-150.864.379.076.649	-139.217.941.388.828	-127.742.199.394.744	-132.860.915.982.133	-22.226.026.844.934	2.48E+07
TNIP2	TNFAIP3 interacting protein 2	-0.259390641468775	-0.160859676698889	0.0104359857779652	-0.198781981414703	-0.682691044720047	0.000263745017836879
TNKS2	Tankyrase, TRF1-interacting ankyrin	-0.218477550144818	-0.313169432008009	-0.305048849519305	-0.754480923334452	-0.806807757487883	0.00142781707574335
TNNC1	Troponin C type 1 (slow)	0.813516837829581	103.244.421.196.941	0.906305948128392	112.243.339.893.336	141.385.330.012.542	0.00394642847185625

TNNT3	Troponin T type 3 (skeletal, fast)	-0.238005162949698	-0.236272178214302	0.303020332236357	0.221478515823564	-0.295176674388289	0.000356375180150286
TNP2	Transition protein 2 (during histone t	117.784.696.248.190	126.489.769.318.501	110.581.138.413.399	131.165.206.028.885	183.664.457.717.099	0.00112933331239151
TOM1L2	Target of myb1-like 2 (chicken)	-0.41959298884372	-0.251349149177421	0.189713868144920	0.530123600812037	-0.0218924490673051	0.000146272970989607
TOMM34	Translocase of outer mitochondrial r	105.378.328.555.115	110.786.068.895.587	0.860052111914217	0.943334408982139	150.183.475.808.889	0.000637731282910686
TOMM40	Translocase of outer mitochondrial r	0.373486985907133	0.154459033557285	-0.0963622472998386	-0.337233056416682	0.201527833724853	0.000685083776104097
TOMM7	Translocase of outer mitochondrial r	-0.647398538152605	-0.906473722014389	-114.226.811.391.279	-103.071.062.871.672	-0.713514131693556	0.00107989695175252
TOR1AIP1	Torsin A interacting protein 1	-0.315636979928054	-0.30808275467058	-9.98E+08	0.0396063241692889	-0.186153045589367	0.00191594150602772
TOR3A	Torsin family 3, member A	-0.0545948530988369	-0.606870993080076	-0.510661939474384	-0.750710320485315	-0.8024937396208	0.00132496100220986
TP53AP1	TP53 activated protein 1	-0.443058824158867	0.124110226691163	0.273712051401912	0.105717532471821	-0.306603641313729	0.000447135023276882
TPPP	Brain-specific protein p25 alpha	0.890718191328147	0.89482968788672	0.513664448104732	0.811146020308434	150.885.133.188.760	4.06E+09
TPRKB	TP53RK binding protein	-0.382117760292632	-0.478398727768056	-0.885238717377894	-0.58233106502605	-0.605552432541393	0.00610095842666869
TPTE	Transmembrane phosphatase with t	137.318.995.565.040	112.766.612.042.346	0.441811495417064	0.56251650962442	106.374.474.096.073	0.00144855465296794
TRAT1	T cell receptor associated transmem	-175.552.015.886.315	-177.313.554.254.829	-159.255.236.404.948	-140.037.316.984.592	-240.074.094.766.861	0.00492712631085273
TREX1	Three prime repair exonuclease 1	0.346380980459516	0.446100291372365	0.0283451246824898	0.0727449453680211	0.591705206050899	0.000346326297233707
TRIB1	Tribbles homolog 1 (Drosophila)	140.995.686.363.633	16.957.557.893.727	0.461043104058759	0.90388850329047	109.726.618.354.055	0.00468799467707992
TRIM15	Tripartite motif-containing 15	131.150.932.766.738	136.423.094.888.612	13.813.787.948.575	154.261.402.525.331	197.452.011.424.059	0.00151965997486858
TRIM22	Tripartite motif-containing 22	-0.329676462373813	-0.246014091504872	-0.0131234411051813	-0.0923818412449474	-0.651135047065437	0.000989631581551317
TRIM37	Tripartite motif-containing 37	0.89430999693465	0.911308911978128	0.474005429993288	0.583875977822478	101.867.232.372.197	0.00154933011482209
TRIM52	Tripartite motif-containing 52	-0.399662107345949	-0.650817896865266	-0.211631587524325	-0.519289128272489	-113.073.913.620.109	0.0048328069635373
TROVE2	TROVE domain family, member 2	-102.173.726.553.577	-0.658347305808809	-0.401295576385623	-0.00229173167293589	-0.758894801808497	0.00293295340258693
TRPM7	Transient receptor potential cation c	-0.977502415718443	-0.851275622403787	-0.400628360027906	-0.0888017164021806	-0.935197823714886	0.000320160045840536
TRPV2	Transient receptor potential cation c	-0.242722198386387	0.0810976996868854	0.241987111605956	0.406902114407319	0.112110507195949	0.00570774394597304
TSGA14	Testis specific, 14	134.976.973.807.603	146.099.690.678.203	100.060.178.863.355	124.528.595.138.483	156.944.393.942.849	0.001460774011111070
TSPAN15	Tetraspanin 15	0.315059518566783	0.41051197658118	-0.130901679759604	0.138557339984014	0.948047459537426	7.53E+08
TSPAN7	Tetraspanin 7	275.711.709.426.703	303.997.713.606.256	260.889.161.782.479	270.521.900.481.081	347.314.517.327.837	0.000777949415346071
TSPAN9	Tetraspanin 9	-0.0274042495927973	0.018831214809402	-0.462506620678081	-0.212203895188262	0.104557018466238	0.00100153956927180
TSPYL6	TSPY-like 6	199.626.541.796.805	195.108.808.747.119	138.678.381.067.163	156.007.542.487.796	244.558.187.386.935	0.000793938928038374
TST	Thiosulfate sulfurtransferase (rhoda	212.122.070.643.932	260.772.179.157.421	199.309.080.627.643	179.977.205.963.767	256.266.000.384.424	0.00300700192955601
TTC4	Tetratricopeptide repeat domain 4	-0.320799403268041	0.118054145396565	0.093785644256425	0.325297099422778	-0.38179716447018	0.00100531935030933
TUB	Tubby homolog (mouse)	-0.269574105835888	-0.104863046356706	-0.087636105273674	0.298769394488201	-0.178010809019510	0.00543915721352659
TUT1	Terminal uridylyl transferase 1, U6 s	0.197453057401897	-0.00860906765383194	-0.0223036721191617	-0.146863494256434	-0.346030901456158	0.00296847138389190
TXK	TXK tyrosine kinase	-137.325.771.859.138	-0.905775723544943	-123.287.530.292.595	-0.846441018142156	-169.829.496.052.426	0.000312410920369061
TXN2	Thioredoxin 2	-0.0355847707306804	0.161755240119192	0.439143024491396	0.722594308127183	0.412005534991260	0.00510344191892875
TXNIP	Thioredoxin interacting protein	-148.616.057.408.794	-147.946.807.860.639	-198.980.253.148.313	-160.394.870.171.154	-152.029.699.244.553	0.00571538668623961
TXNRD2	Thioredoxin reductase 2	-0.236196672292059	0.171234088546653	0.325733244935960	0.514412397457929	0.379686107772188	0.00149735673820394
TXNRD3	Thioredoxin reductase 3	140.467.453.808.951	143.372.656.328.266	-0.00034414470247346	-0.208053167443311	153.286.680.275.114	1.57E+04
TYMS	Thymidylate synthetase	0.0197322650009459	0.112501890329326	-0.397531604057111	-0.192808681833386	0.649261671472386	1.80E+09
TYRP1	Tyrosinase-related protein 1	-0.209214389963986	0.0347800977730353	-0.270876933221634	-0.260866954673731	0.232279705276184	0.00189940549812214
UAP1	UDP-N-actetylglucosamine pyrophos	0.971479575074268	104.656.347.720.873	0.747831111007308	0.331687372896424	111.985.789.461.081	0.000245037921338823
UBA52	Ubiquitin A-52 residue ribosomal prc	-0.711893111330406	-103.945.832.722.482	-131.939.984.528.201	-105.516.639.784.297	-0.79607740721036	0.000434693635169334
UBAP2	Ubiquitin associated protein 2	0.613703559692371	0.564603364499055	0.162243781659977	0.169846838805175	0.582631266743655	0.000433624327136219
UBD	Ubiquitin D	0.306252932733895	0.355584174295378	-0.145555485792500	0.119147073059994	0.429923904363439	0.000138475696299218
UBE1L	Ubiquitin-activating enzyme E1-like	-0.284129235551447	-0.0958035043347308	0.129515152898751	-0.227466634737879	-0.893781064010648	0.000986643800967605
UBE2E1	Ubiquitin-conjugating enzyme E2E 1	179.991.765.902.170	136.823.967.669.333	147.307.192.023.425	171.318.936.498.329	105.544.204.587.033	0.00142204277450130
UBXD5	UBX domain containing 5	0.214295443280254	0.214010441261291	0.514623561387337	0.763696734388512	0.548620529467374	0.00409513163504689

UCLH5	Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 5	-0.938147639408642	-0.88322227725115	-0.410976076607272	-0.671310056772093	-127.892.598.235.597	1,59E+09
UGP2	UDP-glucose pyrophosphorylase 2	-0.260710491887809	-0.0461988060191165	0.0557937972694917	0.0130053081285822	-0.479879731604672	0.00412315700676318
UGT1A1	UDP glucuronosyltransferase 1 family 1A1	165.871.235.940.898	150.769.261.596.941	133.410.684.062.832	171.987.621.626.107	23.246.671.260.315	0.00382307940924075
UGT2B11	UDP glucuronosyltransferase 2 family 1B11	150.966.102.564.298	154.918.419.056.932	0.90295995218956	122.651.138.155.509	193.959.878.903.064	0.00520875310056574
USP1	Ubiquitin specific peptidase 1	-156.793.619.980.522	-108.097.137.742.986	-113.637.572.772.656	-0.547238780013907	-111.345.636.404.877	0.000540049173129719
USP15	Ubiquitin specific peptidase 15	-131.251.269.668.370	-129.991.640.454.994	-0.79590903636073	-0.277857834879979	-0.970452503721432	0.0042058184358452
USP53	Ubiquitin specific peptidase 53	-0.324943606363895	-0.982394493962408	0.149459116340926	-0.794308254945826	-0.90379848667155	0.00262409846358666
USPL1	Ubiquitin specific peptidase like 1	-0.482308500078939	-0.637986242453266	-0.741470493959825	-0.982832845453932	-159.275.706.139.834	3,42E+09
VCP	Valosin-containing protein	-0.260797321062175	-0.0515868842888593	0.146527849422681	0.331059171078092	0.221511525471663	0.000341451065608295
VCPIP1	Valosin containing protein (p97)/p47	-0.18599993439859	-0.354742565811127	-0.161934191791066	-0.386235419888196	-100.239.471.030.760	0.00180335746758665
VCX	Variable charge, X-linked	184.567.681.153.253	212.188.872.215.712	108.559.250.610.349	195.874.494.460.968	252.092.656.224.644	6,55E+09
VDR	Vitamin D (1,25- dihydroxyvitamin D3) receptor	0.628303788648363	0.529046492764119	0.2510167009969	0.0983141933365791	0.724802287080363	0.000302272519242532
VEGFB	Vascular endothelial growth factor B	0.852065040956402	0.968245106555277	0.534950016829862	0.338704640265593	0.809546070552686	0.00112510494337489
VILL	Villin-like	-0.516085270696331	-0.0598488437297294	0.187975410903600	-0.229127576332673	-0.8000238761154	0.00136799709365099
VPREB3	Pre-B lymphocyte gene 3	-0.562774556915143	-0.337547301688803	-0.0206355609232956	-0.210261338201810	-0.211642069909002	0.00314555904244679
VPS52	Vacuolar protein sorting 52 homolog	180.523.366.607.740	193.543.190.946.122	154.201.867.253.783	173.738.801.013.702	233.330.926.322.006	0.00126346507334048
VPS53	Vacuolar protein sorting 53 homolog	0.0361213497445991	0.141338817233874	0.305354818037300	0.524583036749067	0.237556283429170	0.005905836325341
VWF	Von Willebrand factor	0.285775842008066	0.0824584330526285	-0.398252132492386	-0.180345974676454	107.138.518.719.649	2,84E+06
WAPAL	Wings apart-like homolog (Drosophila)	0.826632704059744	0.776530692407606	0.608139889862902	0.837481845543999	115.375.562.499.609	0.000413180123224633
WAS	Wiskott-Aldrich syndrome (eczema-like)	-204.420.578.924.151	-192.103.098.605.825	-148.929.120.485.464	-206.992.316.481.317	-247.798.678.345.260	0.00363807213969678
WASF3	WAS protein family, member 3	147.015.899.842.788	176.718.520.017.777	102.750.021.976.635	120.194.660.761.879	192.916.557.952.683	5,12E+09
WBSCR19	Williams Beuren syndrome chromosome region 19	0.49539697579752	0.470807238927984	0.390549497710013	0.578407642838414	0.802481919848585	0.00558824216322801
WDR43	WD repeat domain 43	0.118317812827646	0.965867153459839	0.935267937671944	0.842957394962442	0.0318961357681969	0.000254222466517656
WDTC1	WD and tetratricopeptide repeats 1	0.492531772588512	0.547135331145425	0.00124610949676305	0.42881482849203	0.529356838695648	0.00234818783621934
WFDC1	WAP four-disulfide core domain 1	120.747.332.701.935	117.482.540.076.949	105.151.156.061.255	126.570.505.355.652	20.096.023.942.886	2,29E+07
WIPF2	WAS/WASL interacting protein family 2	-0.237006865859493	-0.143328763887019	0.0507694544431288	0.235376374569607	0.114675304424766	0.00056863222558259
WNK1	WNK lysine deficient protein kinase 1	-0.512535273585458	-0.447523386763288	-0.97754130889189	-0.713440298075489	-0.700187365466425	0.005510630297217
WNT7A	Wingless-type MMTV integration site 7A	-0.155266449955668	-0.000241219681628624	0.317287740871713	0.446830192347182	0.411990023417543	0.000368566791979657
WSB2	WD repeat and SOCS box-containing protein 2	0.632804959611928	0.649075081704476	0.898694106098764	118.385.920.536.679	0.906681814238794	0.00481686241240989
WTAP	Wilms tumor 1 associated protein	-0.368788548752587	-0.317593528943449	-0.936921878527053	-0.76411716758371	-119.377.217.085.829	6,53E+09
XLKD1	Extracellular link domain containing 1	-0.0250303347129952	-0.0612633776758788	-0.155569933818129	-0.107335317974016	0.283952795264224	0.00271001054195488
XPA	Xeroderma pigmentosum, complementation group A	-0.602567181650156	-0.151432485961742	0.0158621289712951	0.0797964578557745	-0.473616854823583	0.00109638442916563
XPO5	Exportin 5	0.06281755443596	0.136845260359410	-0.0801147309798497	-0.0428597941204790	0.382404640690729	0.000688246878859342
YAP1	Yes-associated protein 1, 65kDa	0.916527047306027	109.295.982.746.579	0.493509192498341	0.343786250915437	104.207.824.588.962	0.00604702552095769
YPEL1	Yippee-like 1 (Drosophila)	0.756548182215844	0.785362781306015	0.244164270526657	0.368132102928564	0.908752206986049	0.000193084386913228
YWHAB	Tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-hydroxylase 1	-0.491001714164276	-0.63800974742872	-105.617.177.763.897	-0.881874497558126	-0.896169624257599	0.00554534873444961
YY1	YY1 transcription factor	-0.801294054627251	-0.355041271339246	0.125958184589263	-0.0274960497461031	-0.481772437300689	6,62E+07
ZAP70	Zeta-chain (TCR) associated protein 70	-296.502.536.136.959	-274.121.380.920.759	-244.435.090.393.720	-261.197.863.636.160	-346.142.980.540.487	4,43E+08
ZBTB1	Zinc finger and BTB domain containing 1	-0.528761595329595	-0.382568101557216	-0.0608731170120441	-0.289210668478939	-125.865.309.586.547	1,99E+09
ZBTB26	Zinc finger and BTB domain containing 26	-0.328685001085206	-0.510575178205254	-0.74267399467449	-0.701688950637966	-143.410.562.353.428	0.000167101667498978
ZBTB46	Zinc finger and BTB domain containing 46	130.414.366.735.067	148.288.815.909.362	121.853.607.434.412	110.409.926.158.763	197.400.793.632.273	0.000514078620334397
ZC3H12A	Zinc finger CCCH-type containing 12A	0.385286247168238	0.416452617256954	0.479334973604234	-0.0197853617819979	0.285940026867061	0.00561499987276808
ZC3HC1	Zinc finger, C3HC-type containing 1	-0.142472845924512	-0.0391857762705586	-0.158107400682441	0.0026767673164045	0.260762217462520	0.00528370318144721
ZCCHC8	Zinc finger, CCHC domain containing 8	-119.547.715.910.095	-0.88261111373494	-0.428445394674597	-0.574380149028004	-0.974919355584832	0.00331909512044076
ZCD1	Zinc finger, CDGSH-type domain 1	0.504452610837918	0.515569248604649	0.102601426559350	0.144299108832492	0.60070092208908	0.00095249557993334

ZDHC14	Zinc finger, DHHC-type containing 1	137.829.181.409.668	138.749.987.431.404	108.149.936.353.216	123.433.252.124.461	169.991.674.398.046	0.000623864351742411
ZDHC17	Zinc finger, DHHC-type containing 1	-0.720282726351824	-0.580870352097543	-0.0284509703649626	0.345584132554745	-0.594978580308633	0.000258680708599071
ZDHC3	Zinc finger, DHHC-type containing 3	145.793.668.748.511	104.594.248.840.100	0.987694086672209	0.941743710939553	108.093.340.436.089	0.00250040370265734
ZFYVE21	Zinc finger, FYVE domain containing	147.408.953.178.642	158.843.606.428.906	127.822.083.817.453	154.118.671.738.482	194.223.188.282.093	0.0044360559919558
ZMYM6	Zinc finger, MYM-type 6	-0.489323648414352	-0.453954439599362	-0.0834341866322997	-0.166557227503879	-0.263457952346891	0.00420282667364822
ZNF175	Zinc finger protein 175	-0.162520394699342	-0.0513352170742535	0.322017174616754	0.194013744764460	0.100178251257927	0.00272068651335163
ZNF208	Zinc finger protein 208	-0.733952360545393	-130.944.056.469.702	-137.581.767.763.588	-117.654.424.890.557	-194.334.218.296.887	4,74E+09
ZNF208	Zinc finger protein 208	-0.438632185466714	-103.593.360.169.241	-104.111.545.883.227	-0.864764694322342	-0.92946909331817	0.000592244086302151
ZNF238	Zinc finger protein 238	0.383624257766674	0.646326313643382	0.716931991134988	103.123.561.756.670	101.939.598.326.546	9,16E+09
ZNF238	Zinc finger protein 238	0.551124332260144	0.228006299492515	0.209072499873651	0.249566132373268	0.57978833961458	0.00402248070556314
ZNF24	Zinc finger protein 24	-0.63540750236848	-0.777664979468398	-107.441.400.049.825	-128.300.216.772.142	-178.315.510.732.733	0.000854741761272195
ZNF281	Zinc finger protein 281	-0.64071990881442	-0.455924258199863	-0.94427652251844	-113.239.841.777.610	-100.532.827.114.917	0.00137519460086763
ZNF318	Zinc finger protein 318	-0.541743971286558	-0.290673266771695	-0.0389771408657159	0.0642269957759907	-0.284029867310074	0.00452641086276351
ZNF320	Zinc finger protein 320	-0.7067972196824	-0.536386568945008	-0.0680279541965287	-0.31959564515906	-0.0953807210081322	0.0042973060156261
ZNF331	Zinc finger protein 331	-0.26223222067801	-0.283446061985103	-0.850646766362066	-0.575354663793933	-0.591779931641014	0.00589770058917486
ZNF45	Zinc finger protein 45	-109.580.280.659.808	-0.977115331122594	-0.512773885926763	-0.436720517012418	-0.752667552931143	0.000106014528924250
ZNF614	Zinc finger protein 614	-0.563411848838518	-0.543626890194593	-0.164294379118784	0.0140753044449058	-0.739034186735002	0.00459761597635754
ZNF654	Zinc finger protein 654	-139.849.639.881.715	-142.059.405.273.536	-126.418.719.344.248	-0.800367174473653	-186.571.411.754.116	0.00165639790889903
ZNF688	Zinc finger protein 688	0.0101446722999994	-0.232675235376594	-0.793038764624262	-0.480740330210542	-0.23954340450982	0.000625060047819412
ZNF697	Zinc finger protein 697	156.027.273.741.747	160.088.737.642.968	0.892341065105498	143.501.741.416.603	195.898.887.131.317	0.00121340348873060
ZNF700	Zinc finger protein 700	-103.865.256.988.351	-0.351956482497897	0.0959602240390449	-0.253351631055028	-0.481749269999873	0.00134434609251212
ZNF706	Zinc finger protein 706	-0.522551428479352	-0.66633093086322	-0.984710078532158	-0.550035346123757	-0.524242464591549	0.00346353883729393
ZNF785	Zinc finger protein 785	-0.290790292682594	-0.189915023858327	0.272019924712656	0.219877933370384	-0.00737092496740584	0.000234910528940413
ZNRD1	Zinc ribbon domain containing 1	-0.495311244523582	-0.546815282125235	0.159679531620951	0.147264754770034	-0.202929129466587	0.00349544412352314
		-0.191376401830389	-0.0212917302976728	24.027.717.715.815	283.337.967.007.592	222.432.434.856.716	1,21E-01
		271.597.598.995.717	254.407.797.100.825	192.534.094.628.756	22.345.349.818.088	337.829.893.144.968	1,03E+06
		159.707.489.827.822	164.094.493.722.059	120.109.643.953.278	137.340.793.596.286	250.637.429.433.958	1,50E+06
		139.134.652.203.585	149.942.345.207.661	110.540.798.296.785	124.989.856.027.103	206.883.763.338.220	6,69E+07
		208.261.621.378.443	215.142.242.572.087	160.598.995.464.606	188.465.506.142.889	272.897.923.250.494	7,67E+07
		0.293947986081754	0.330181250613323	0.154028120045079	0.261482740677104	113.625.838.594.318	1,24E+08
		122.758.760.962.227	126.597.119.654.720	0.815497798553307	110.465.337.871.166	199.251.152.808.614	1,27E+08
		-112.312.881.724.191	-0.643607764634882	0.233525874258113	0.202478138181091	-0.99960408295375	2,51E+08
		0.147955564307157	-0.223631700287033	-0.250374892611758	-0.404760622911554	-0.331998709265366	7,31E+08
		0.976998264993064	0.983081737056469	0.54237963448297	0.820376567103027	131.014.638.125.959	7,65E+08
		-0.0932682646991065	0.205073589247586	-113.156.943.268.180	-0.79271043355797	-0.95782972453282	9,64E+08
		0.313943850850798	0.455146520600014	-0.0596242131622723	-0.046924573127308	0.564234044716899	1,07E+09
		-150.626.668.387.577	-136.485.502.065.241	-155.248.311.159.685	-201.484.654.311.818	-257.481.877.037.958	2,09E+09
		-0.324770409805733	0.176187785588865	0.48848211117072	0.569433427299816	0.338448657362117	2,35E+09
		164.104.445.405.289	156.283.761.388.489	113.770.176.140.673	138.364.431.258.324	20.777.493.710.075	3,68E+09
		-210.404.003.379.656	-181.926.605.870.031	-122.579.684.166.397	-113.982.934.025.350	-185.995.833.111.769	4,18E+09
		0.207083853078984	-0.438247090413515	-0.525038250570726	-0.647753465282428	-110.482.784.908.191	4,77E+09
		0.164307864306986	0.381740672887902	-0.245564488666353	-0.322847492523376	-0.231093666682087	5,08E+09
		0.192958322995298	0.308929516309227	-0.259207692349713	-0.378973111915496	-0.0948013241713816	5,67E+09
		0.994765351181595	117.668.541.747.788	0.473095801856686	0.838860596683204	135.858.929.336.007	7,44E+09
		0.506945830151991	107.564.125.524.516	0.828862568094458	0.835570548427943	143.053.503.372.614	8,19E+09

		0.984543917167316	125.446.243.816.901	0.328704435184363	123.823.242.396.438	162.652.157.038.124	8,70E+09
		-108.647.299.144.201	-112.193.131.451.077	-0.312947447624985	-0.518629622338436	-108.742.220.506.965	9,89E+09
		0.158687157445166	0.286095190884298	0.23664326676977	0.430692198107668	114.001.523.140.681	0.000102082796701858
		-0.313712056124614	-102.363.466.321.445	-0.564412560507424	-0.8602055981695	-115.471.576.704.028	0.000108389062235481
		0.359099313684153	0.498722295408973	0.100106585116102	0.225785753256018	0.755059081241768	0.000119018002865927
	Homo sapiens, clone IMAGE:55476	177.161.204.508.619	195.039.703.511.485	108.283.810.715.462	150.974.529.044.433	204.982.536.572.534	0.000142238281197811
		0.747854520603831	0.816858333461717	0.154116084267352	0.390365590017010	0.561159814262725	0.000170712513920328
		-0.246644360569105	-0.144000393998326	-0.458150873861939	-0.342103237076804	0.235925995590016	0.000184517887846092
	Clone TED4 Cri-du-chat region mRNA	0.760127807971353	118.428.167.871.202	0.434767258807468	0.472439321940947	0.832338018663267	0.000191486926629527
	Full length insert cDNA clone ZD780	0.204363194890295	-0.154175676095488	-0.307679926755766	-0.232780692395660	-0.394406875781214	0.000196966811739418
		246.080.060.638.177	235.281.979.598.779	193.135.704.155.589	215.430.319.702.220	283.292.379.969.736	0.000201325722388765
		-0.242609177894967	-0.0373788284377163	0.303191566089275	0.381757091452922	-0.0380933962497767	0.000254896813988608
		0.962958736762091	0.792714430424507	0.867831212941137	100.599.811.944.948	148.040.415.203.502	0.000282933948176728
		0.198247065983238	0.3828842056646	0.99830474256177	0.970356577024022	0.69543045378132	0.000313433224286739
		0.560196859173569	0.514958797502486	0.192993350401098	-0.0662651344658132	0.613766985475803	0.000334167510415065
		-0.134603634463324	-0.0112718074146509	0.129924944239813	0.468378049134293	0.315759752908177	0.000358635245334169
		-0.359521296983887	-0.324807131436832	0.0857296512948641	0.348678293478255	-0.305071848371705	0.000386176901488163
		0.422544935749078	0.212135319516229	-0.176659642712393	-0.0469003708750711	0.208387052708861	0.000429878960342826
	MRNA; cDNA DKFZp434F0472 (from	-0.28277212891642	-0.344525045077577	-0.575673314749089	-0.469327771568398	-114.944.548.763.338	0.000451937419351273
	CDNA FLJ13495 fis, clone PLACE1	-151.297.906.498.489	-124.896.770.133.634	-0.816033484972546	-0.637819570786975	-154.044.661.352.881	0.000467352010227928
		-117.425.374.778.475	-121.154.347.576.960	-109.716.878.098.345	-147.594.598.113.228	-177.043.655.983.862	0.000468787761659406
		-0.363441917785987	0.0791004056134125	0.350520096469663	0.245837055585146	-0.0901342548093987	0.000599804204288696
	CDNA: FLJ21382 fis, clone COL033	-0.080591831630675	-0.176226770849956	-0.80259832676305	-0.54950114573307	-0.221785374650862	0.000612834868819152
		0.00272295395368617	0.00454000712542968	-0.374809464001111	-0.211995322696524	0.279653554793087	0.000672535583938136
		-0.273380986893948	-0.350000868146395	-0.851793676572831	-0.646039894796305	-0.89891187674149	0.00075690035757106
	Clone 713 Ets-like protein mRNA, p	-0.0355917167468888	0.356997480301624	0.54937297613693	0.306596900949426	-0.0641352393635277	0.000798767067547008
		0.332941186034757	-0.288103756584565	0.0415835844960690	-0.199985277038646	-0.330370935677141	0.000814153445447686
	CDNA FLJ11904 fis, clone HEMBB1	-0.223987529187910	-0.63386502888933	-0.483020629724204	-0.586993447398789	-0.667187685350033	0.000833562767423998
		202.933.323.501.051	241.638.249.974.747	191.191.302.660.167	181.310.694.602.915	265.177.268.247.970	0.000840370116465473
	CDNA FLJ11174 fis, clone PLACE1	0.257316183056426	0.111722057866927	-0.27800710077123	-0.0500290575509125	0.283228830327156	0.000861501248803347
		172.678.678.009.296	150.153.574.477.757	162.387.213.811.324	0.528094889683531	118.951.998.660.301	0.00089119966775862
		-0.43649582614484	-0.682672550111754	-0.867902060644121	-0.894526011810717	-132.681.974.183.566	0.000964963912083522
		0.315140546508053	0.261897464735723	-0.347672075570374	-0.0249784703903763	-0.00359044327048918	0.00102735163340527
	CDNA FLJ11918 fis, clone HEMBB1	0.228217068618770	0.5003576202148	-0.0863999768330561	0.055609332677959	0.571800417776272	0.00105487365214094
		-0.377662678620704	-0.0489218093597666	0.089324577520073	-0.20227168274538	-0.590366286181665	0.00105582528063722
		-0.157295145821295	-0.430132151358107	-0.425061188655889	-0.51668491799947	-0.934892834748234	0.00105924983977721
		0.154223931007502	0.5675199919188	0.155567939113643	101.838.533.920.526	0.523329219365277	0.00118418442984497
		186.185.106.407.977	197.019.784.561.034	148.671.607.799.846	165.594.327.335.873	226.679.711.627.961	0.00119168088917242
		-182.702.262.500.182	-179.097.390.107.174	-241.584.934.742.947	-21.520.659.169.875	-228.265.767.342.368	0.00122589899430681
	Homo sapiens, clone IMAGE:51676	225.227.778.988.549	217.023.824.575.883	182.006.119.570.106	187.341.738.839.365	251.141.569.874.927	0.00122706379048051
		0.59389458556028	0.281916268170741	-0.224781862268996	0.278632495427345	0.164622890482263	0.00125293054313874
		0.425663934363465	0.401443551390708	-0.364743526786637	-0.139928766420401	0.240704014777550	0.001384972118897249
		-0.46395822295837	-0.195617854757204	-0.177388906041094	0.179756294446899	-0.350441922633269	0.00144102872242209
	CDNA FLJ10417 fis, clone NT2RP1	-0.401990260476363	-0.583754008837193	-0.72805208063613	-0.879168022833899	-106.563.240.604.525	0.00144190895824822
		0.166751288681264	0.0763180039729982	-0.188910619971999	0.219666243884300	0.275171225376927	0.00144526145550912

MRNA; cDNA DKFZp564M163 (from	0.443534354709384	0.108754500083028	0.381922280990630	-0.03755873268127	-0.0195634309458946	0.00153448069647471
	-0.638663615352037	-0.680893397446754	-0.0645305112095395	-0.0166783254407132	-0.333947147014336	0.00158416956863979
	0.562858803963761	0.578249352398807	-0.314367249526945	-0.228062998616203	0.115351924592159	0.00163276392865518
	0.229400429871083	0.173260266058259	-0.347552064260514	-0.101136152672105	-0.101477890620183	0.00167337729451988
	-0.272986504832428	-0.388190424587724	-0.221380499142041	-0.301502409789464	-0.898688642743804	0.00169067323575335
	111.587.226.686.568	0.518620099569437	0.412887259365442	0.756808740636248	0.141112798815395	0.00169379374552210
	-0.684677816895729	-0.86423819034876	-117.089.916.885.164	-0.916787131801515	-0.673020704339348	0.00169914684820160
	-0.138359365720786	-0.269908742081838	-0.0336507573933638	-0.135867454000259	-0.664350678178078	0.00171033920518767
MRNA; cDNA DKFZp434E0528 (from	0.925765779833408	0.730975398174452	0.419744835598483	0.44984762333078	0.643467352246069	0.00181866576738104
	-0.0801167851907426	-0.0988118134890191	0.181898571797787	-0.443019321156677	-0.737035438026537	0.0018634209186692
	0.248890191726625	0.0645784640334531	0.073493622533743	-0.0845325496132214	0.452762816528964	0.00188538208397776
	-0.253639671511246	-0.124742761733522	0.0649396675554044	0.235915583693481	0.282159923732586	0.00188710398977973
	-243.737.124.964.558	-214.601.162.952.204	-282.494.927.879.288	-225.122.998.345.934	-253.323.871.746.907	0.00196525731584755
	0.0312790604127599	0.306650232789109	-0.111886464899978	-0.196533897731982	-0.494312887120292	0.00197621879321856
Full length insert cDNA clone ZA96C	-0.207742353672458	-0.170847155776264	-0.304193644897763	-0.219823386119081	-0.857308931433879	0.00200327299944725
	-0.434140093257566	-0.711563990360879	0.0143477655937694	-0.554324541257263	-0.711211911675996	0.00204296211281147
Clone 23548 mRNA sequence	0.126398929392561	-0.266224980697337	-0.021360291865749	-0.233031118241319	-0.899299477287517	0.00205929227949175
	-0.685376186389184	-0.470986856672281	-0.158441645476855	-0.235688885576091	-0.87604853949561	0.00209665628220260
	0.705238851651299	0.471825906362603	0.238301408908429	0.261616310860299	0.307754805077735	0.00217513699398308
	-0.281254422225380	-0.534239743069189	-0.819064823666212	-0.720060216922316	-0.459416384552342	0.00220234694069556
	0.600398778445972	0.764638936836864	0.0745399891635148	0.207661821910137	0.47603386502233	0.00227503470820501
	-0.0753971504259084	-0.288462530817542	-0.0114858022699268	0.0530865321691035	-0.530963535100406	0.00244084245575250
	0.758171180626982	0.673346734273051	0.196001401621797	0.428994373679027	0.455155455083111	0.00247506708368055
MRNA; cDNA DKFZp547E193 (from	0.369315228538052	0.271343927598871	-0.288843981436571	-0.0987982837357372	0.122287687284210	0.00248019858922956
MRNA; cDNA DKFZp762F0616 (from	-0.764540525086125	-0.820671840976148	-139.151.253.855.338	-123.676.421.645.732	-187.021.092.569.804	0.00251719734783264
CDNA FLJ13474 fis, clone PLACE1	0.300917133056642	0.098512304177161	-0.135783046017428	-0.295275354354869	-0.236084474583795	0.00255382170571301
	-120.939.829.268.255	-128.783.868.909.881	-127.622.495.738.395	-0.995730422861646	-182.114.453.304.865	0.00260979105083321
	0.685573507170572	0.428227591436399	0.228594282531053	0.26115187149334	0.374179558256494	0.00263101348599760
MRNA; cDNA DKFZp761M2323 (from	0.0993814126374153	-0.201015185542111	-0.480023132748398	-0.556522030440976	-0.120942820595153	0.00266324537490713
	-0.455897781846890	-0.425123872695921	-0.737468401327937	-0.561523003283368	-0.924114909051495	0.00267914519458227
	0.208112294535419	-0.0736017358851252	-0.173634728672006	-0.296865090125194	-0.359871883434157	0.00269050860227727
	0.563324273376448	0.14036743676486	0.0552855565187924	-0.0769302900060239	-0.171534172700068	0.00281735119281238
	-0.574512532771702	-0.276100535162933	-0.700989556580945	-0.550969588283895	-0.86616187130636	0.00281800736418195
	-0.720129850165013	-0.509240021851184	-143.474.561.297.962	-157.145.673.030.481	-115.093.769.230.721	0.00285514728924785
Clone 114 tumor rejection antigen	-0.157387152577840	-0.0641912326094497	-0.204943432039931	-0.126522238718044	-0.856322467904551	0.00292575181773785
	100.342.509.639.398	0.692988685100187	0.37032460460991	0.350448761246304	0.680063292585557	0.00299393906362836
	0.634885938512243	116.297.575.092.614	10.755.873.701.434	0.778581879290583	0.249703004172356	0.00299535206949493
Clone SS108 A10F1 hypoxanthine p	153.346.728.616.968	140.318.193.924.480	0.981688995690627	109.394.457.446.635	121.116.463.738.418	0.00311682177376051
	0.84609026914656	132.167.544.671.357	0.381341930411121	0.63187538662832	0.90075217313664	0.00317977010082824
	-0.301933112636709	-0.839911462818019	0.17953329465699	-0.433925301251295	-0.637491392283457	0.00331027185432381
	0.295030614259978	0.139984110206881	-0.195632180721413	-0.174057110897601	-0.338711473130171	0.00338432122223373
	0.132645479848536	0.510864885002383	0.78675294496005	0.875572895756032	0.892455970613048	0.00338998182672069
	-0.0290609264013685	-0.0908676144579612	0.299477970362446	0.210812055686969	-0.193314469425526	0.00342408887627742
	0.404353635154548	0.790734154214416	0.349382842296213	0.548851137532664	0.66549670342013	0.00342843673978468
	232.495.390.595.196	21.481.250.194.131	191.148.634.701.139	233.166.888.865.587	290.446.647.349.752	0.00344903846933421

		0.453309905840307	0.244168406685247	-0.270301951033666	0.217036218392787	0.0767336577528887	0.00354057937516895
		151.382.820.984.376	160.691.860.819.873	143.671.831.558.736	151.921.359.287.977	202.889.221.354.029	0.00371609974391253
		0.686283269941556	0.668285166722503	0.272828289553658	0.38134313215596	0.447691664705505	0.00390984183576074
		-0.39065099465458	-0.0802141991458121	0.131528158828623	0.169224136482929	-0.240636635835785	0.00391916959541334
		0.170650992581752	0.0712687544008177	0.287808788668667	-0.134492557207715	-0.316393527549628	0.00405606035190984
		-0.469889170882674	-0.360511176199759	-0.931939698426927	-0.504953218321902	-0.78713621270838	0.00411239377764535
		-0.187531195864785	0.0136984885084036	0.076531729548399	0.189639077361704	-0.0375343848994802	0.00414843577098057
		-0.926561510917408	-0.824923666162826	-0.492101681214999	-0.74370890430274	-154.331.042.481.219	0.00415640334082357
	NTera2D1 cell line mRNA containing	-0.139460838935826	-0.217863405145279	-0.80304144474559	-0.436493734794948	-0.392794891238463	0.00415959178961825
	Ig rearranged gamma-chain mRNA,	0.525853345902029	0.56827715483387	0.248818254526562	0.365555782426749	0.847721210929404	0.00439330269545591
		202.806.869.034.844	222.702.908.759.252	195.808.245.662.265	202.674.099.038.929	268.311.371.236.930	0.00444929153340355
		0.955813665831113	107.607.975.943.389	0.233222231344817	0.464519989858089	0.869140079831127	0.00471823794572932
		-0.331537522288673	-0.23851572979161	0.105953288297342	0.102604207427613	-0.242192716653838	0.00485082760705829
	MRNA; cDNA DKFZp564C0170 (fro	-0.327464958669455	-0.161745833070890	0.200101622526111	0.0466934169026303	-0.00920975425426074	0.00488768429387477
	MRNA full length insert cDNA clone	-0.391428167924564	-0.184869882703699	0.081585372748486	0.0333657646485015	-0.624608329503826	0.00493682293872141
		102.968.154.480.426	0.952017679260392	0.620108760281248	0.544187316959489	101.261.725.327.339	0.0050287319707669
	CDNA FLJ13309 fis, clone OVARC1	-0.246810471776167	-0.0222846475204585	-0.176684761760366	-0.103240574455456	-0.856412697806996	0.00507253621023378
		-0.791188987446036	-0.794452344063076	-0.949074746042318	-100.200.177.952.813	-156.143.231.020.349	0.00509409109149802
		-0.48010763726015	-0.363389089790389	-0.143407273544150	-0.257748112240209	-0.841658562696829	0.00530732580420047
	CDNA FLJ13332 fis, clone OVARC1	0.554198549743334	0.492178337759337	0.232696215257160	0.179075618405464	0.731366715708756	0.00540624140641042
		-0.238295608531829	-0.563435248974131	-0.80175540550129	-0.690891024073523	-0.899938615575952	0.00543187511200648
		0.288702852308588	-0.20738006016665	0.56768598408682	0.137511105250397	-0.529102076190390	0.0054367396848865
		-0.190743455779759	-0.216510916289590	-0.791228141773588	-0.549912775544238	-0.210064553592146	0.00553672772089763
		122.363.657.157.050	106.366.011.943.572	0.861762281615552	124.438.756.054.613	149.544.531.553.638	0.00570863874672206
		-0.592614605304605	-0.604117624765816	-0.897648450583203	-0.630849296158461	-121.470.631.115.283	0.00580593923250942
		-0.675256693726719	-0.815234132393398	-115.339.403.089.034	-105.212.141.721.338	-100.895.410.375.737	0.00581047289954915
		264.731.678.775.521	278.508.491.950.562	240.650.173.300.588	266.522.143.287.087	296.377.708.491.611	0.00585746905523833
		0.324230681362698	0.113461586624281	-0.0429459388003061	0.0980934088484273	-0.0349981606328246	0.0058631455719171
		-0.326092237819099	0.177560790952164	-0.379844691796663	-0.879767799837613	-152.305.141.539.147	0.00586402645956611